

519,125  
(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/005253 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 209/96**,  
209/10, 209/12, A61P 3/06, A61K 31/404

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006896

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Juni 2003 (30.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 29 777.0 3. Juli 2002 (03.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Le-  
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BISCHOFF, Hilmar**  
[DE/DE]; Am Rohm 78, 42113 Wuppertal (DE). **DIT-  
TRICH-WENGENROTH, Elke** [DE/DE]; Vogelsangstr.  
105, 42109 Wuppertal (DE). **WUTTKE, Martina**  
[DE/DE]; Kiebitzweg 12, 42111 Wuppertal (DE). **HECK-  
ROTH, Heike** [DE/DE]; Sillerstr. 57, 42327 Wuppertal  
(DE). **THIELEMANN, Wolfgang** [DE/DE]; Ziegenburg  
1, 42107 Wuppertal (DE). **WOLTERING, Michael**  
[DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21, 42105 Wuppertal (DE).  
**OTTENEDER, Michael** [DE/CH]; Obere Gasse 12A,  
CH-4144 Arlesheim (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **INDOLIN PHENYLSULFONAMIDE DERIVATIVES**

(54) Bezeichnung: **INDOLIN-PHENYLSULFONAMID-DERIVATE**

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted indolin phenylsulfonamide derivatives, to a method for the production thereof and to the use thereof in medicaments, especially as potent PPAR-delta activating compounds for the prophylaxis and/or treatment of cardiovascular diseases, especially dyslipidaemia and coronary heart diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien und koronaren Herzkrankheiten.

WO 2004/005253 A1

### Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue substituierte Indolin-Phenylsulfonamid-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als potente PPAR-delta aktivierende Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronaren Herzkrankheiten.

Trotz vielfacher Therapieerfolge bleiben koronare Herzkrankheiten (KHK) ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit. Während die Behandlung mit Statinen durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sehr erfolgreich die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin senkt und dieses zu einer signifikanten Senkung der Mortalität von Risikopatienten führt, so fehlen heute überzeugende Behandlungsstrategien zur Therapie von Patienten mit ungünstigem HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnis und/oder einer Hypertriglyceridämie.

Fibrate stellen heute die einzige Therapieform für Patienten dieser Risikogruppen dar. Sie wirken als schwache Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (PPAR)-alpha (*Nature* 1990, 347, 645-50). Ein Nachteil von bisher zugelassenen Fibraten ist ihre nur schwache Interaktion mit dem Rezeptor, die zu hohen Tagesdosen und deutlichen Nebenwirkungen führt.

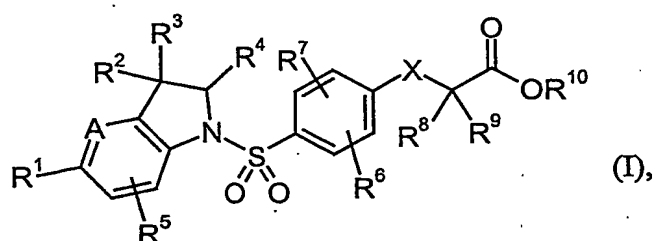
Für den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-delta (*Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 1634-41) weisen erste pharmakologische Befunde in Tiermodellen darauf hin, dass potente PPAR-delta-Agonisten ebenfalls zu einer Verbesserung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses und der Hypertriglyceridämie führen können.

In der WO 00/23407 werden PPAR-Modulatoren zur Behandlung von Obesitas, Atherosklerose und/oder Diabetes offenbart. In der WO 93/15051 und EP 636 608-A1 werden 1-Benzolsulfonyl-1,3-dihydroindol-2-on-Derivate als Vasopressin- und/

oder Oxytocin-Antagonisten zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als PPAR-delta-Modulatoren eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für die Gruppe C-R<sup>11</sup> oder für N steht,

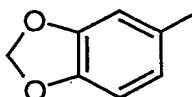
worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

X für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

alkylamino und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Hetero-  
atomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

oder für eine Gruppe der Formel  steht,

5

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff  
oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das  
sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-  
Ring bilden,

10

$R^4$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^5$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

15

$R^6$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder Halogen steht,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff  
oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen,

20

und

$R^{10}$  für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entspre-  
chenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in der Definition von  $R^{10}$  eine hydrolysierbare Gruppe eine Gruppe, die insbesondere im Körper zu einer Umwandlung der -C(O)OR<sup>10</sup>-Gruppierung in die entsprechende Carbonsäure ( $R^{10}$  = Wasserstoff) führt. Solche Gruppen sind beispielhaft und vorzugsweise: Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, die jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy substituiert sind, oder insbesondere (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy substituiert ist.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und t-Butyl.

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und t-Butoxy.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.  
15 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylsubstituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxycarbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Propoxycarbonylamino und t-Butoxycarbonylamino.

25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.  
30 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyloxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-Rest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy, n-Hexanoyloxy.

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und t-Butylamino.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Acylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthio-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthio-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, t-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, t-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

5- bis 10-gliedriges bzw. 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 bzw. bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten), der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielfhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolinyll, Isochinolinyll, Naphthyridinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Stickstoffatomen wie beispielsweise Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heterocyclus verknüpft ist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Tetrahydrofuryll, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.



Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoessäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abge-

leitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für die Gruppe C-R<sup>11</sup> oder für N steht,

worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

X für O oder S steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Vinyl, Phenyl, Benzyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Acetylamino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

10

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

15

R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für CH oder N steht,

20

X für O steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder für Pyridyl steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
25 Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Amino und Dimethylamino substituiert sein können,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

30

R<sup>3</sup> für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

$R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

5

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

10

$R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^7$  für Methyl steht,

$R^8$  und  $R^9$  jeweils für Wasserstoff stehen,

15

und

$R^{10}$  für Wasserstoff steht.

20

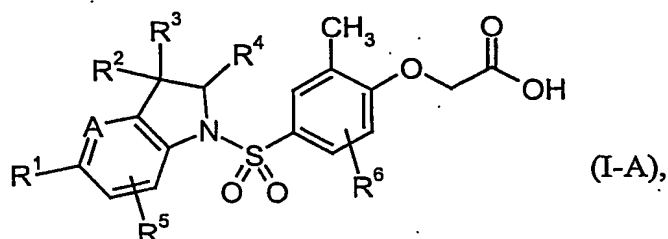
Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

25

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I-A)

30



in welcher

5      $R^2$      für Wasserstoff steht,

$R^3$      für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

10

$R^2$  und  $R^3$  beide für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

und

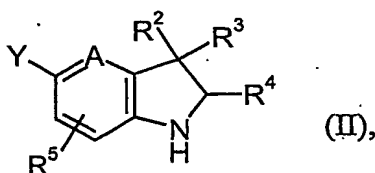
15

$A$ ,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die oben aufgeführte Bedeutung haben.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

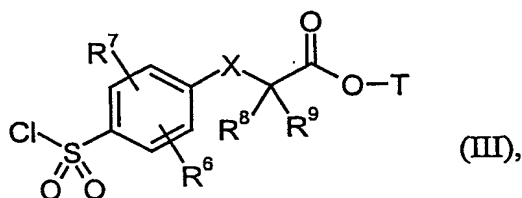


- 13 -

in welcher A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben und

Y für Chlor oder Brom steht,

5 zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



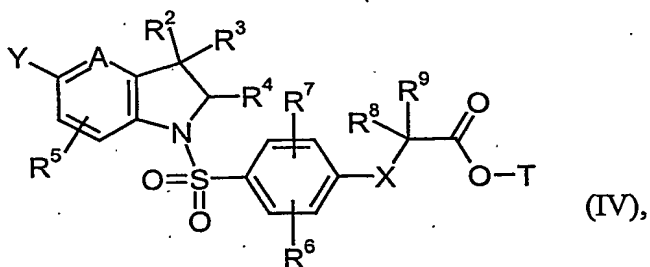
in welcher X, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben und

10

T für Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15

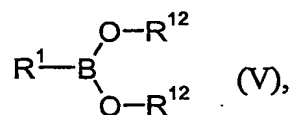


in welcher A, T, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

- 14 -

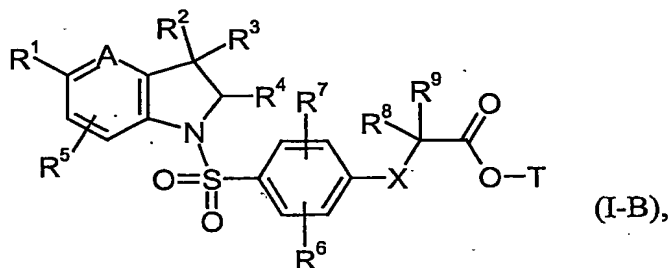


in welcher  $\text{R}^1$  die oben angegebene Bedeutung hat und

- 5  $\text{R}^{12}$  für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ - oder  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ -Brücke bilden,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)

10



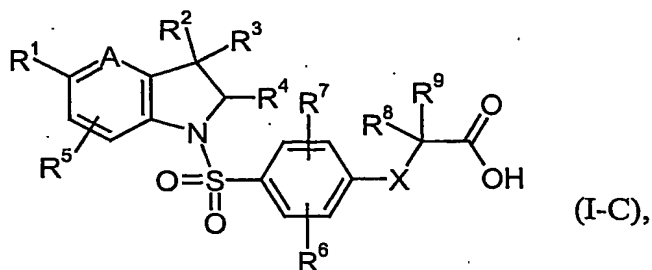
in welcher A, T, X,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

15

umsetzt [vgl. z.B. W. Hahnfeld, M. Jung, *Pharmazie* 1994, 49, 18-20; *idem*, *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 59-64],

20

die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)



in welcher A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

Der Kupplungsreaktionsschritt [vgl. (IV) + (V) → (I-B)] und die Esterspaltung [vgl. (I-B) → (I-C)] können bei der zuvor beschriebenen Reaktionssequenz optional auch in umgedrehter Reihenfolge erfolgen; ebenso ist es möglich, bei der Kupplungsreaktion eine basische Esterspaltung *in situ* durchzuführen.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan oder Tetrahydrofuran.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) → (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkali-



carbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Aminbasen wie Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 mol-%) von 4-N,N-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (III) eingesetzt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +75°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Toluol, Dimethylformamid oder Acetonitril.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (I-B) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkaliphosphate wie Natrium- oder Kaliumphosphat, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt sind Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 2 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

5 Geeignete Palladium-Katalysatoren für den Verfahrensschritt (IV) + (V)  $\rightarrow$  (I-B) sind bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium(II)-Verbindungen, die präformiert eingesetzt werden wie beispielsweise [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-palladium(II)chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid oder die in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(dibenzylidenaceton)-  
10 palladium(0) oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C. Die Umsetzung kann bei normalem,  
15 erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (I-B)  $\rightarrow$  (I-C) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlor-  
20 ethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-  
25 Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Alkohole wie Methanol oder Ethanol.

Als Basen für den Verfahrensschritt (I-B)  $\rightarrow$  (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise  
30 Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie

Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. Besonders bevorzugt sind Lithium- oder Natriumhydroxid.

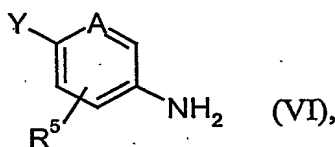
Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (I-B) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (I-B)  $\rightarrow$  (I-C) eignen sich die üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $+30^{\circ}\text{C}$ . Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

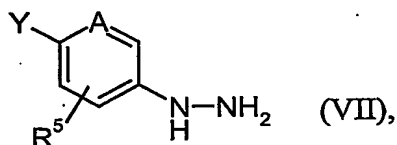
20



in welcher A, Y und  $\text{R}^5$  jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

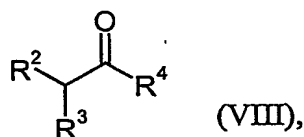
zunächst mit Natriumnitrit und Zinn(II)chlorid in Gegenwart einer Säure in Hydrazin-Derivate der allgemeinen Formel (VII)

25



in welcher A, Y und R<sup>5</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 überführt, diese anschließend in Gegenwart einer Säure oder Lewis-Säure, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)

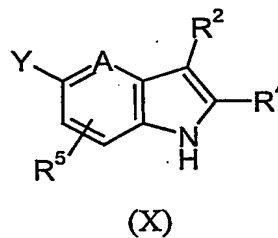
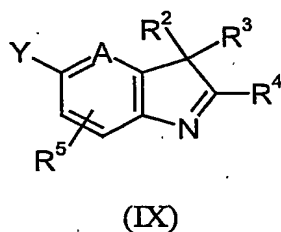


10

in welcher R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

im Fall, dass R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> in (VIII) beide ungleich Wasserstoff sind, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) bzw. im Fall, dass R<sup>3</sup> in (VIII) für Wasserstoff steht, zu

- 15 Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welchen A, Y, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt und die Verbindungen (IX) bzw. (X) dann mit Hilfe eines Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydrids, wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, oder durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie

beispielsweise Raney-Nickel, reduziert [für die Verfahrensschritte (VII) + (VIII) → (IX) → (II) vgl. z.B. P.E. Malignes, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* 1997, 53, 10983-10992].

5

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidinon oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

10

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Besonders bevorzugt ist halbkonzentrierte bis konzentrierte wässrige Salzsäure, die gleichzeitig als Lösungsmittel dient.

15

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +80°C, bevorzugt von -10°C bis +25°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII) → (IX) bzw. (X) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichloräthylen, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril

30

oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Es ist auch möglich, die Reaktion ohne Lösungsmittel durchzuführen. Im Fall, dass  $R^3$  für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt ohne Lösungsmittel zum Produkt (X) durchgeführt, im Fall, dass  $R^2$  und  $R^3$  beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Gemisch aus Toluol und Acetonitril zum Produkt (IX) durchgeführt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VII) + (VIII)  $\rightarrow$  (IX) bzw. (X) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder Carbonsäuren wie Ameisensäure, Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Alternativ eignen sich auch die üblichen Lewissäuren wie beispielsweise Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid. Die Säure wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (VII), eingesetzt. Im Fall, dass  $R^3$  für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt mit 1 bis 2 Mol Zinkchlorid zum Produkt (X), und im Fall, dass  $R^2$  und  $R^3$  beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, bevorzugt mit 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure zum Produkt (IX) durchgeführt.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +250°C. Im Fall, dass  $R^3$  für Wasserstoff und A für CH oder N steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von +130°C bis +200°C zum Produkt (X) durchgeführt, im Fall, dass  $R^2$  und  $R^3$  beide ungleich Wasserstoff sind und A für CH steht, wird die Reaktion bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C zum Produkt (IX) durchgeführt. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Für den Verfahrensschritt (IX) bzw. (X)  $\rightarrow$  (II) geeignete Reduktionsmittel sind Bor-, Aluminium- oder Siliciumhydride, wie beispielsweise Boran, Diboran,

Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Triethylsilan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Lewisäure wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid, oder die Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie  
5 beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, Platinoxid oder Raney-Nickel. Bevorzugt ist bei Verbindungen der allgemeinen Formel (X), worin A für N steht, die Hydrierung unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator, und im Fall, dass A in (X) für CH steht, die Reduktion unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid. Bei Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) wird vorzugsweise  
10 Natriumborhydrid verwendet.

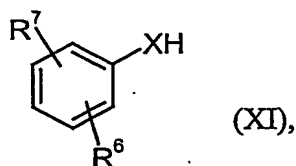
Geeignete Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IX) bzw. (X)  $\rightarrow$  (II) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-  
15 Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril, Essigsäure oder Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist für die Hydrierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (X), worin A für N steht, die  
20 Verwendung von Ethanol und für die Reduktion im Fall, dass A in (X) für CH steht, die Verwendung von Essigsäure, die als Säurezusatz zum Reduktionsmittel im großen Überschuss gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Für die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) wird vorzugsweise ein Gemisch aus Methanol und Toluol/Acetonitril [aus der Umsetzung (VII)  $\rightarrow$  (IX), unter Zusatz von  
25 2 bis 5 Mol Trifluoressigsäure] im Verhältnis 1:1 bis 1:10 verwendet.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+200^{\circ}\text{C}$ . Dabei wird die Hydrierung der Verbindungen (X), worin A für N steht, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $+150^{\circ}\text{C}$  bis  $+200^{\circ}\text{C}$  durchgeführt,  
30 während die Reduktion der Verbindungen (IX) und (X), worin A für CH steht, bevorzugt in einem Temperaturbereich von  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $+50^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird. Die

Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 150 bar). Während die Hydrierung der Verbindungen (X), worin A für N steht, vorzugsweise in einem Druckbereich von 50 bis 150 bar Wasserstoff durchgeführt wird, arbeitet man bei der Reduktion der Verbindungen  
5 (IX) bzw. (X), worin A für CH steht, im allgemeinen bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)

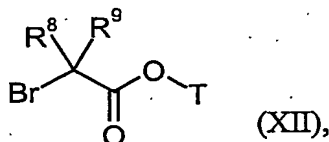
10



in welcher  $R^6$ ,  $R^7$  und X jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

15

zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII)

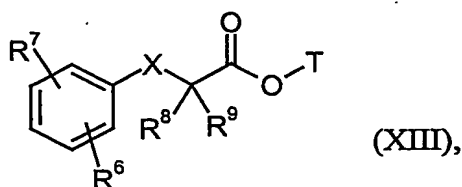


in welcher  $R^8$ ,  $R^9$  und T jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

20

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)





in welcher  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , X und T jeweils die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und diese anschließend mit Chlorsulfonsäure umgesetzt [vgl. z.B. P.D. Edwards, R.C. Mauger, K.M. Cottrell, F.X. Morris, K.K. Pine, M.A. Sylvester, C.W. Scott, S.T. Furlong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2291-2294].

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (XI) + (XII)  $\rightarrow$  (XIII) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder N-Methylpyrrolidinon. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid oder Aceton.

Als Basen für den Verfahrensschritt (XI) + (XII)  $\rightarrow$  (XIII) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, oder organische Amine wie Pyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder N-Methylpiperidin. Besonders bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (XI) eingesetzt.

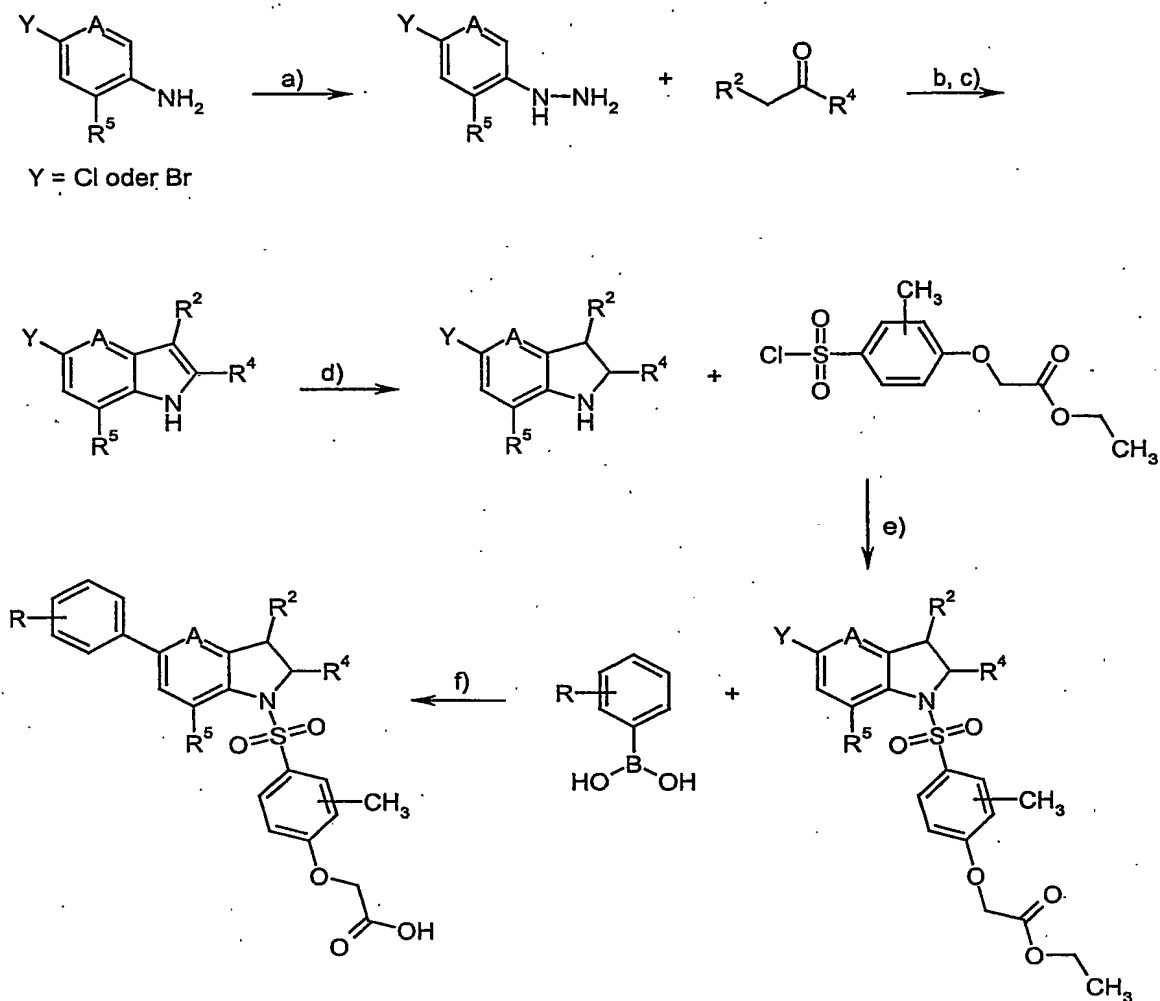
Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +80°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5

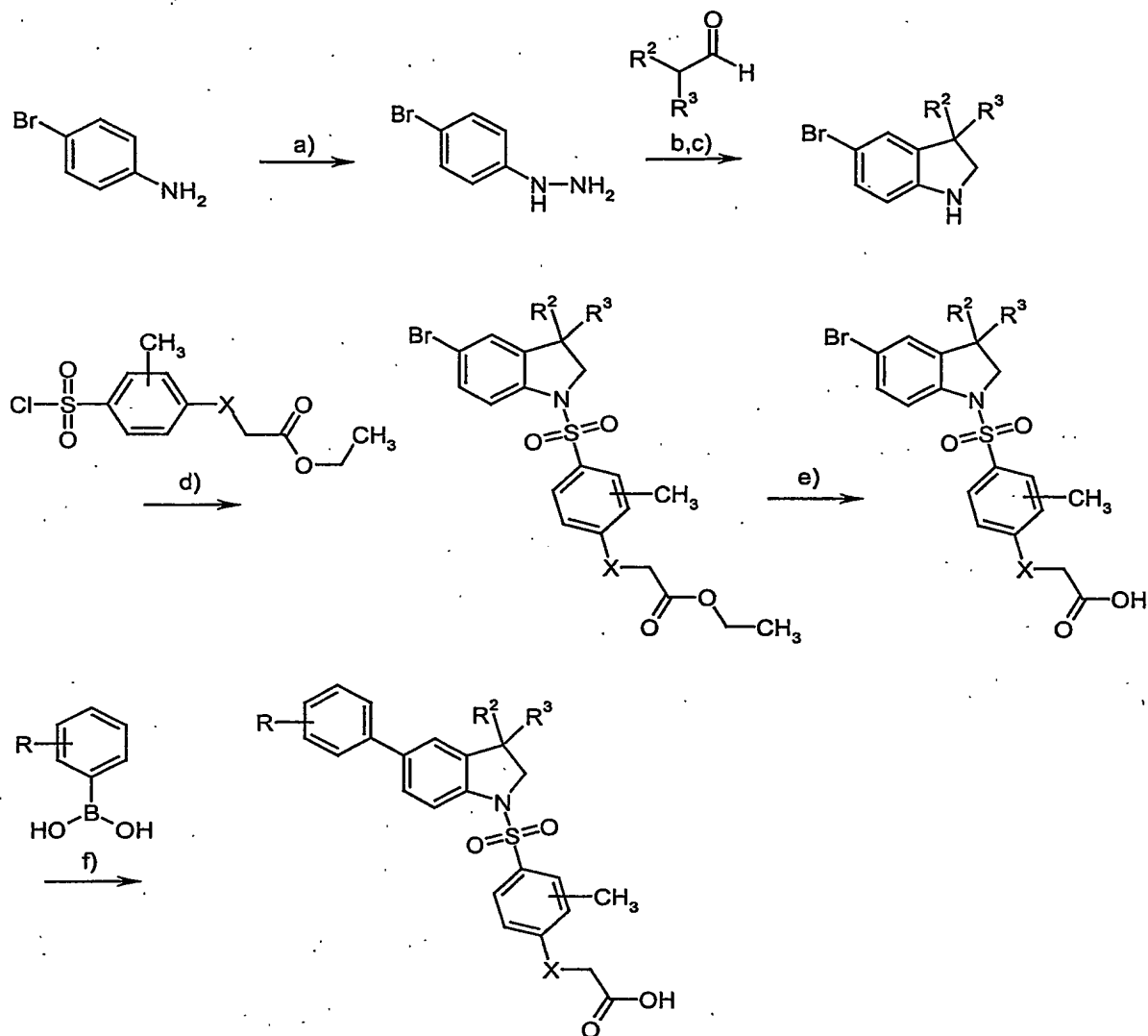
Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI), (VIII), (XI) und (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch die folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 veranschaulicht werden:

**Scheme 1**

- 5 a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ; b)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , RT; c)  $\text{ZnCl}_2$ ,  $170^\circ\text{C}$ , 30 min; d)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $35^\circ\text{C}$ , 16 h; für A = N: Raney-Nickel,  $180^\circ\text{C}$ , 80 bar  $\text{H}_2$ ; e) DMAP, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; f)  $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}$ , DMF, aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 15 h.

**Schema 2**

- a)  $\text{NaNO}_2, \text{SnCl}_2, \text{HCl}$ ; b)  $\text{TFA}, 35^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{NaBH}_4, \text{CH}_3\text{OH}, -10^\circ\text{C}$ ; d)  $\text{THF}, \text{TEA}, -5^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{KOH}, \text{THF}/\text{H}_2\text{O}, \text{RT}$ ; f)  $\text{Pd-Katalysator}, \text{DME}, \text{Na}_2\text{CO}_3, 60^\circ\text{C}, 14 \text{ h}$
- [Literatur zu Reaktionsschritten b, c): P.E. Maligres, I. Houpis, K. Rossen, A. Molina, J. Sager, V. Upadhyay, K.M. Wells, R.A. Reamer, J.E. Lynch, D. Askin, R.P. Volante, P.J. Reider, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10983-10992].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen, insbesondere zur Behandlungen von Erkrankungen in denen der PPAR delta Inhibitor aktiviert ist. Insbesondere eignen sie sich zur  
5 Behandlung der koronaren Herzkrankheit, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting. Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von Stroke, CNS Erkrankungen, Alzheimer, Osteoporose, der Arteriosklerose und Hypercholesterolämie, zur Erhöhung krankhaft niedriger HDL-Spiegel sowie zur  
10 Senkung erhöhter Triglycerid- und LDL-Spiegel. Darüber hinaus können sie zur Behandlung von Obesitas, Diabetes, zur Behandlung des metabolischen Syndroms (Glucose-Intoleranz, Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und Bluthochdruck infolge von Insulinresistenz), der Leberfibrose und Krebs angewendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können allein oder bei Bedarf in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone und/oder Thyroidmimetika, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Expression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-  
20 Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregations-hemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptions-hemmer, MTP-Inhibitoren, Aldolase-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anoretika, Lipase-Inhibitoren und PPAR- $\alpha$ - und/oder PPAR- $\gamma$ -Agonisten verabreicht werden. Weitere Kombinationen mit Anti-Inflammatory Agents e.g. COX-2  
25 Inhibitoren, NEP Inhibitoren, ECE-Inhibitoren, Vasopeptidase-Inhibitoren, Aldose Reduktions-Inhibitoren, Antioxidantien, Cytostatika, Pperfusion Promoters und Anorectics sind möglich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise jeweils

30 mit einem Antidiabetikum oder mehreren Antidiabetika, die in der Roten Liste 2002/II, Kapitel 12 genannt sind,

mit einem oder mehreren antithrombotisch wirkenden Mittel(n) beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer oder der Antikoagulantien,

mit einem oder mehreren den Blutdruck senkenden Wirkstoffen beispielhaft und vorzugsweise aus der Gruppe der Calciumantagonisten, Angiotensin AII-Antagonisten, ACE-Hemmern, beta Blockern sowie der Diuretika und/oder

mit einem oder mehreren den Fettstoffwechsel verändernden Wirkstoffen aus der Gruppe der Thyroidrezeptor Agonisten, Cholesterinsyntheseinhibitoren wie beispielhaft und vorzugsweise HMG-CoA Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR Agonisten, Fibrate, Cholesterinabsorptionshemmer, Lipaseinhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Lipoprotein(a)-Antagonisten, kombiniert.

Unter Antidiabetika werden beispielhaft und vorzugsweise Insulin und Insulinderivate sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe verstanden.

Insulin und Insulinderivate umfasst hierbei sowohl Insuline tierischen, menschlichen oder biotechnologischen Ursprungs als auch Gemische hieraus.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen beispielhaft und vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinid-Derivate, Oxadiazolidinone, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme sowie Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie beispielhaft und vorzugsweise Tolbutamide, Glibenclamide, Glimepiride, Glipizide oder Gliclazide, verabreicht.

5

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid, wie beispielhaft und vorzugsweise Metformin, verabreicht.

10

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid-Derivat, wie beispielhaft und vorzugsweise Repaglinide oder Nateglinide, verabreicht.

15

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten beispielsweise aus der Klasse der Thiazolidindione, wie beispielhaft und vorzugsweise Pioglitazone oder Rosiglitazone, verabreicht.

20

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GI-262570 (Farglitazar), GW 2331, GW 409544, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, MK-0767 (KRP-297), AZ-242, verabreicht.

25

Unter antithrombotisch wirkende Mittel werden vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer wie beispielhaft und vorzugsweise Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin, Dipyridamol oder der Antikoagulantien verstanden.

30

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Thrombin-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Ximelagatran, Melagatran, Bivalirudin, Clexane, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem GPIIb-IIIa Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Tirofiban, Abciximab, verabreicht.

5

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Faktor Xa-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise DX 9065a, DPC 906, JTV 803, verabreicht.

10

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit Heparin oder low molecular weight Heparinderivaten, verabreicht.

15

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Vitamin K Antagonisten wie beispielhaft und vorzugsweise Coumarin verabreicht.

20

Unter den Blutdruck senkenden Mitteln werden beispielhaft und vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Calciumantagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise die Verbindungen Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Angiotensin, AII-Antagonisten, ACE-Hemmern, beta Blockern sowie der Diuretika verstanden.

25

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Antagonisten der alpha 1 Rezeptoren verabreicht.

30

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit Reserpin, Minoxidil, Diazoxid, Dihydralazin, Hydralazin sowie Stickoxid freisetzenden Stoffen wie beispielhaft und vorzugsweise Glycerinnitrat oder Nitroprussidnatrium verabreicht.



Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Angiotensin AII-Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Losartan, Valsartan, Telmisartan, verabreicht.

- 5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem ACE-Hemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Enalapril, Captopril, verabreicht.

- 10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem beta Blocker, wie beispielhaft und vorzugsweise Propranolol, Atenolol, verabreicht.

- 15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Diuretikum, wie beispielhaft und vorzugsweise Furosemid, verabreicht.

- 20 Unter den Fettstoffwechsel verändernden Mitteln werden beispielhaft und vorzugsweise Verbindungen aus der Gruppe der Thyroidrezeptor Agonisten, Cholesterinsyntheseinhibitoren wie HMG-CoA Reduktase- oder Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, MTP-Inhibitoren, PPAR Agonisten, Fibrate, Cholesterinabsorptionshemmer, Lipaseinhibitoren, polymeren Gallensäureadsorber, Lipoprotein(a)-Antagonisten verstanden.

- 25 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Thyroidrezeptor Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise D-Thyroxin, 3,5,3'-Triiodothyronin (T3), CGS 23425, Axitrome (CGS 26214), verabreicht.

- 30 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Squalensynthese-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise BMS-188494, TAK 457, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Avasimibe, verabreicht.

5

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Cholesterinabsorptionshemmer, wie beispielhaft und vorzugsweise Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

10

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

15

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten wie z. B. die Fibrate Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Gemfibrozil oder wie beispielhaft und vorzugsweise GW 9578, GW 7647, LY-518674 oder NS-220, verabreicht.

20

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem CETP Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Torcetrapib (CP-529 414), JJT-705.

25

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise GI-262570 (Farglitazar), GW 2331, GW 409544, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, MK-0767 (KRP-297), AZ-242, verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie beispielhaft und vorzugsweise Orlistat, verabreicht.

5 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie beispielhaft und vorzugsweise Cholestyramine, Colestipol, Colesolvam, CholestaGel, Colestimide, verabreicht.

10 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonisten, wie beispielhaft und vorzugsweise Gemcabene calcium (CI-1027) oder Nicotinsäure, verabreicht.

15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten Verbindungen in Kombination mit einem Antagonisten des Niacin Rezeptors verabreicht.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die genannten  
20 Verbindungen in Kombination mit einem LDL-Rezeptor Inducer verabreicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen der Verbindungen der Formeln (I) bis (III) mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren aus der Klasse der Statine wie beispielhaft und vorzugsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin,  
25 Atorvastatin, Rosuvastatin und Cerivastatin, Pitavastatin.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. *in vitro* durch den im Beispielteil beschriebenen Transaktivierungsassay prüfen.

30 Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vivo* lässt sich z.B. durch die im Beispielteil beschriebenen Untersuchungen prüfen.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, äußerlich wie z.B. transdermal, oder lokal wie z.B. bei Implantaten oder Stents. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation, beispielsweise als subkutanes Depot, zu nennen. Bevorzugt ist die orale oder parenterale Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0.1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0.5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0.5 bis 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin  
5 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0.001 bis 5 mg/kg, bevorzugt von 0.005 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

10 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

**LC/MS-Methoden:**

**Methode A:** Säule: Waters Symmetry C18 50 x 2.1 mm, 3.5 µm; 0.5 ml/min; A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; 0 min 10% A, 4 min 90% A; 40°C.

**Methode B:** Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g/l 35%-ige Salzsäure, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode C:** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode D:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10% A → 4.0 min 90% A → 6.0 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode E:** Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.5% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.5% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A → 4.0 min 10% A → 6.0 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

**Methode F:** Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface/Waters600; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 20°C; Fluss: 0.8 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 0% A → 0.2 min 0% A → 2.9 min 70% A → 3.1 min 90% A.

**GC/MS:**

Trärgas: Helium  
Fluss: 1.5 ml/min  
Anfangstemperatur: 60°C  
5 Temperaturgradient: 14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C  
Säule: HP-5 30 m x 320 µm x 0.25 µm  
(Filmdicke)  
Anfangszeit: 2 min  
Frontinjektor-Temp.: 250°C

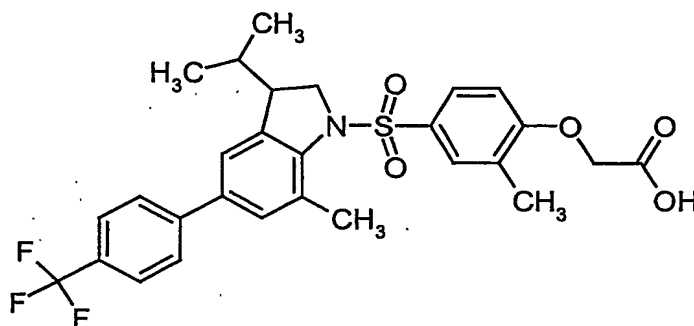
10

**Verwendete Abkürzungen:**

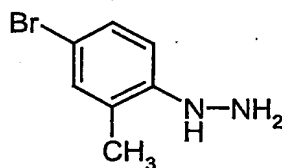
|                |   |
|----------------|---|
| abs.           | absolut   |
| aq.            | wässrig   |
| DMAP           | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin                   |
| DME            | 1,2-Dimethoxyethan                                    |
| DMF            | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                          |
| DMSO           | Dimethylsulfoxid                                      |
| d.Th.          | der Theorie (bei Ausbeute)                            |
| ESI            | Elektrospray-Ionisation (bei MS)                      |
| GC             | Gaschromatographie                                    |
| LC-MS          | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| MG             | Molekulargewicht                                      |
| MS             | Massenspektroskopie                                   |
| NMR            | Kernresonanzspektroskopie                             |
| R <sub>f</sub> | Retentionsindex (bei DC)                              |
| RT             | Raumtemperatur  |
| R <sub>t</sub> | Retentionszeit (bei HPLC)                             |
| TEA            | Triethylamin  |
| TFA            | Trifluoressigsäure                                    |
| THF            | Tetrahydrofuran                                       |

**Ausführungsbeispiele:****Beispiel 1**

5 [4-({3-Isopropyl-7-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure

***Stufe a):***

10 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin



50 g (267.7 mmol) 4-Brom-2-methylanilin werden in 190 ml konzentrierter  
 15 Salzsäure 30 min auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 18.5 g (267.7 mmol) Natriumnitrit in 95 ml Wasser über einen Zeitraum von 30 min zutropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 5°C wird die Reaktionsmischung innerhalb von 45 min zu einer Lösung von 384 g (2 mol) Zinnchlorid in 190 ml konzentrierter Salzsäure getropft. Nach weiteren 45 min bei RT wird die Suspension mit 50%-iger  
 20 Natronlauge alkalisch gemacht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mehrfach mit Dichlormethan und Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält 43.6 g (81% d.Th.) des Produktes als beige Kristalle.

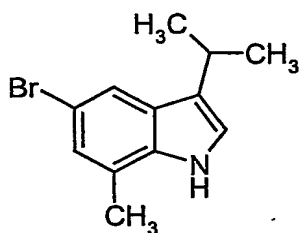


LC-MS (Methode B):  $R_t = 2.06$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 201$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

*Stufe b):*

5 5-Brom-3-isopropyl-7-methyl-1H-indol

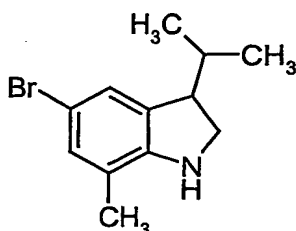


10 7 g (34.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 3.9 g (45 mmol) Isovaleraldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 5.2 g (38 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser  
15 extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 4.2 g (48% d.Th.).

LC-MS (Methode B):  $R_t = 3.15$  min

20 MS (ESIpos):  $m/z = 253$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.51$  (d, 6 H), 2.67 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

**Stufe c):****5-Brom-3-isopropyl-7-methylindolin**

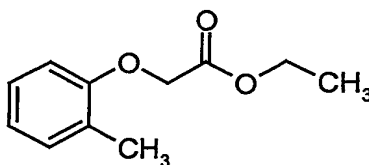
5

4.1 g (16.3 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-7-methyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 5.1 g (81 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.6 g (39% d.Th.).

LC-MS (Methode C):  $R_t = 4.27$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 255$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.85$  (d, 3 H), 0.97 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H).

**Stufe d):****2-Methylphenoxyessigsäureethylester**

10.81 g (0.10 mol) 2-Methylphenol und 13.82 g (0.10 mol) Kaliumcarbonat werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend werden 18.37 g (0.11 mol) Bromessigsäureethylester zugetropft und

das Gemisch über Nacht bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch im Vakuum eingengt, mit Ethylacetat aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Durch Destillation des Rückstandes im Kugelrohr erhält man 18.5 g (95% d.Th.) des gewünschten Produktes.

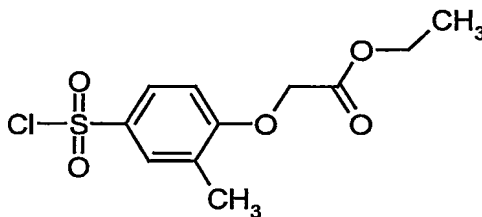
GC-MS:  $R_t = 12.50$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 194$  (M)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.29$  (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (dt, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.25 (d, 1H).

**Stufe e):**

Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



110 g (0.5 mol) Ethyl (2-methylphenoxy)acetat werden in 250 ml Chloroform vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Zu der Lösung werden 330 g (2.8 mol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Nach vierstündigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 153 g (93% d.Th.) erhalten.

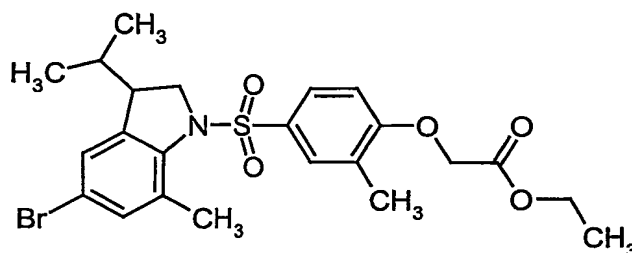
LC-MS (Methode C):  $R_t = 3.95$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 293$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$  (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.81 (m, 2H), 7.85 (m, 2H).

**Stufe f):**

Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



5

2.5 g (9.8 mmol) 5-Brom-3-isopropyl-7-methylindolin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml (21 mmol) Triethylamin, 20 mg (0.16 mmol) DMAP und 2.8 g (9.8 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 4.8 g (96% d.Th.).

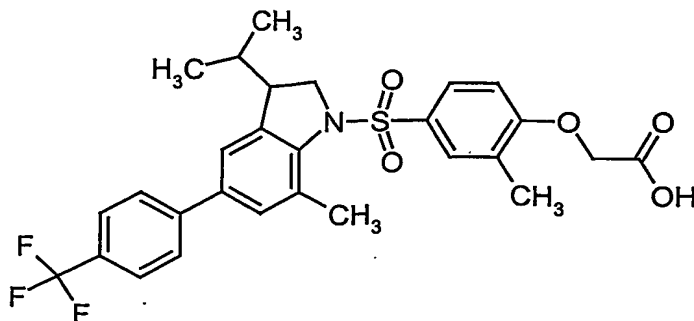
LC-MS (Methode B):  $R_t = 3.29$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 510$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.62$  (d, 3H), 0.82 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (m, 2H).

**Stufe g):**

[4-(3-Isopropyl-7-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-sulfonyl]-2-methylphenoxy]essigsäure



20

0.1 g (0.19 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3-isopropyl-7-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 48.3 mg (0.25 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 65 mg (60% d.Th.) erhalten.

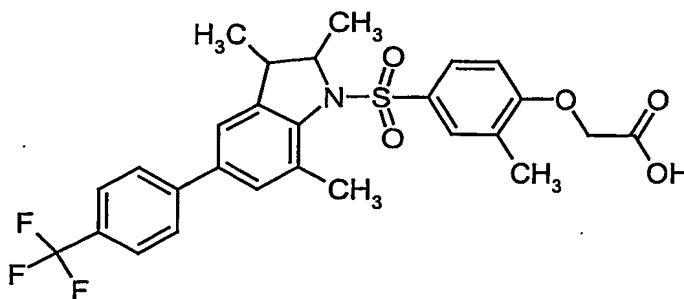
LC-MS (Methode B):  $R_t = 3.25$  min

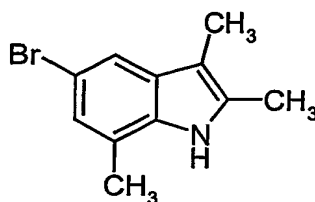
MS (ESIpos):  $m/z = 548$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.80$  (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (m, 2H).

### Beispiel 2

[2-Methyl-4-({2,3,7-trimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]phenoxy]essigsäure



**Stufe a):****5-Brom-2,3,7-trimethyl-1H-indol**

5

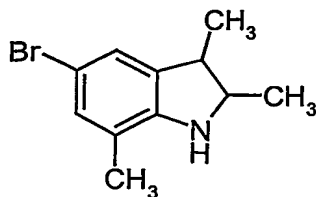
8 g (39.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin (Beispiel 1 / Stufe a) werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 3.7 g (52 mmol) Ethylmethylether versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 5.9 g (43 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 3.8 g (40% d.Th.).

10

15

LC-MS (Methode D):  $R_t = 4.92$  minMS (ESIpos):  $m/z = 238$  ( $M+H$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2.24$  (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

20

**Stufe b):****5-Brom-2,3,7-trimethylindolin**

25

3.8 g (15.8 mmol) 5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 5 g (80 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.4 g (37% d.Th.).

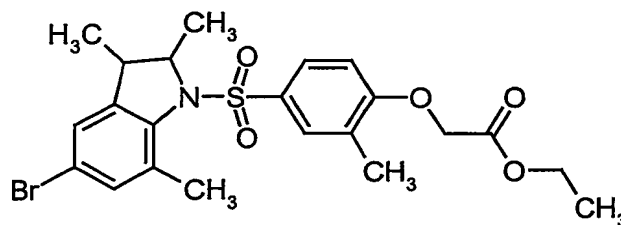
LC-MS (Methode B):  $R_t = 2.66$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 240$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  (d, 3 H), 1.32 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 6.98 (s, 2H).

**Stufe c):**

Ethyl {4-[(5-brom-2,3,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



1.3 g (5.7 mmol) 5-Brom-2,3,7-trimethylindolin werden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.7 ml (12.5 mmol) Triethylamin, 20 mg DMAP (0.16 mmol) und 1.6 g (5.7 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 0.6 g (23% d.Th.).

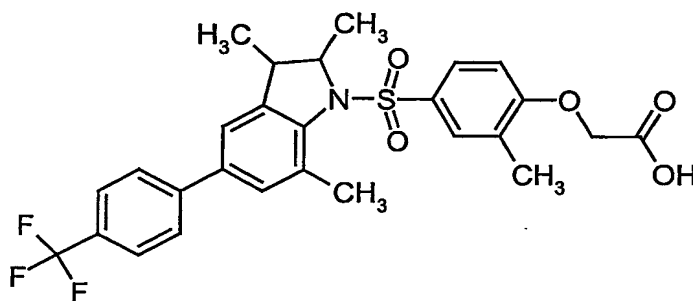
LC-MS (Methode B):  $R_t = 3.15$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 496$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.56 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 2H).

5 **Stufe d):**

[2-Methyl-4-(2,3,7-trimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]phenoxy]essigsäure



10

0.08 g (0.16 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-2,3,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 40 mg (0.21 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt.

15 Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 20 50 min 95% B). Es werden 64 mg (74% d.Th.) erhalten.

LC-MS (Methode C):  $R_t$  = 5.26 min

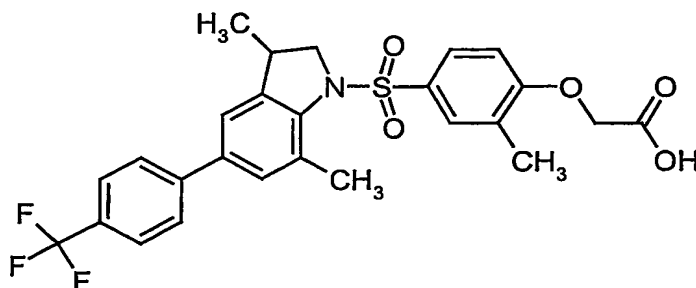
MS (ESIpos):  $m/z$  = 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.61 (d, 3H), 0.8 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 25 7.40 (m, 3H).

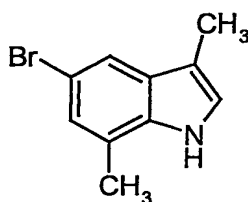


**Beispiel 3**

[4-(3,7-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy]essigsäure

**Stufe a):**

5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol



5 g (24.8 mmol) 1-(4-Brom-2-methylphenyl)hydrazin (Beispiel 1 / Stufe a) werden in 14 ml Ethanol suspendiert und mit 1.8 g (32 mmol) Propionaldehyd versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Zwischenprodukt ohne weitere Reinigung mit 3.7 g (27 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid bei 170°C zusammengeschmolzen. Nach 30-45 min wird die Schmelze auf RT abgekühlt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure und Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.5 g (27% d.Th.).

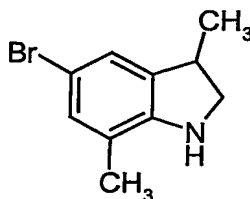
LC-MS (Methode C):  $R_t = 4.65$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 224$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 2.26 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

**Stufe b):**

5 5-Brom-3,7-dimethylindolin



10 1.4 g (6.4 mmol) 5-Brom-3,7-dimethyl-1H-indol werden in 30 ml Eisessig gelöst und bei RT portionsweise mit 2 g (33 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 16-stündigem Erwärmen auf 35°C wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 9:1). Man erhält 0.79 g (53% d.Th.).

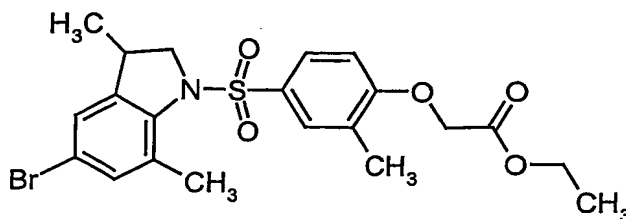
15 LC-MS (Methode B):  $R_t$  = 2.38 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 227 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (d, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.13 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.72 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

20 **Stufe c):**

Ethyl {4-[(5-brom-3,7-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



0.7 g (3.4 mmol) 5-Brom-3,7-dimethylindolin werden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 ml (7.4 mmol) Triethylamin, 20 mg DMAP und 1 g (3.4 mmol) Ethyl [4-(chlorosulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan: Ethylacetat 9:1). Man erhält 1.5 g (90% d.Th.).

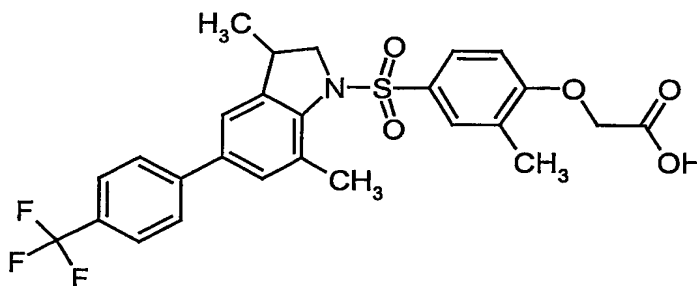
LC-MS (Methode D):  $R_t = 5.25$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 482$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.98$  (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (m, 3H).

**Stufe d):**

[4-(3,7-Dimethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy]essigsäure



0.1 g (0.2 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3,7-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat werden in 6 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Argon mit 7 mg (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid sowie mit 51 mg (0.26 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 70°C wird 1 ml 2 M Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15

$\mu\text{m}$ ; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 87 mg (81% d.Th.) erhalten.

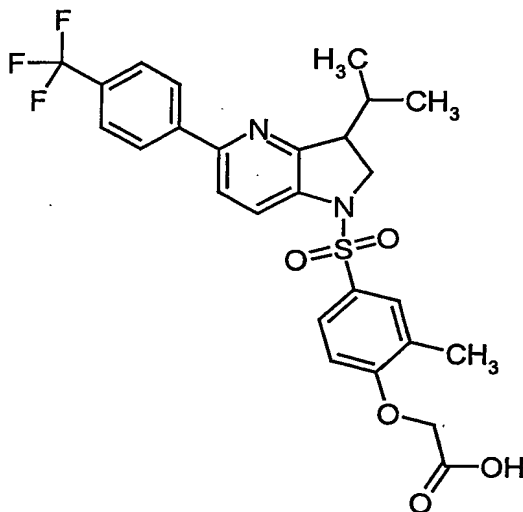
LC-MS (Methode D):  $R_t = 5.18$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 520$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.98$  (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.66 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (m, 3H).

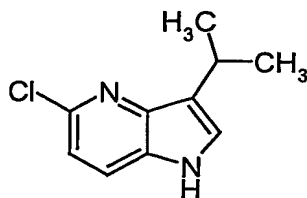
#### Beispiel 4

- 10 [4-(<sup>3</sup>-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



- 15 *Stufe a):*

5-Chlor-3-isopropyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin

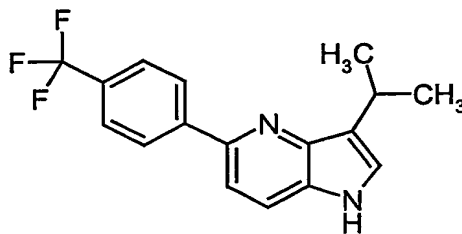


0.2 g (1.39 mmol) 2-Chlor-5-hydrazinopyridin (Herstellung aus 5-Amino-2-chlorpyridin gemäß GB 259 961) werden in Ethanol suspendiert und mit 0.16 g (1.8 mmol) 3-Methylbutanal versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Intermediat mit 0.2 g (1.53 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid versetzt und im Ölbad auf 170°C erhitzt. Nach 30-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird auf RT abgekühlt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt. (Laufmittel: Cyclohexan-Ethylacetat 1:1). Man erhält 133 mg (49% d.Th.).

LC-MS (Methode B):  $R_t = 2.62$  min  
MS (ESIpos):  $m/z = 195$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.36$  (d, 6H), 3.41 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (d, 1H).

**Stufe b):**

3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin



0.1 g (0.51 mmol) 5-Chlor-3-isopropyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin werden unter Argon mit 0.13 g (0.67 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure und 0.018 g (0.026 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid in 6 ml DMF vorgelegt und 30 Minuten auf 70°C erwärmt. Nach Zugabe von 1 ml 2 M Natriumcarbonat-Lösung wird die Reaktionsmischung über Nacht auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15  $\mu$ m; Eluent A:

Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B).

Es werden 100 mg (64% d.Th.) erhalten.

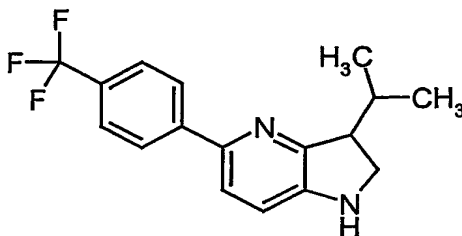
LC-MS (Methode C):  $R_t = 4.47$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 305$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

5

*Stufe c):*

3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin



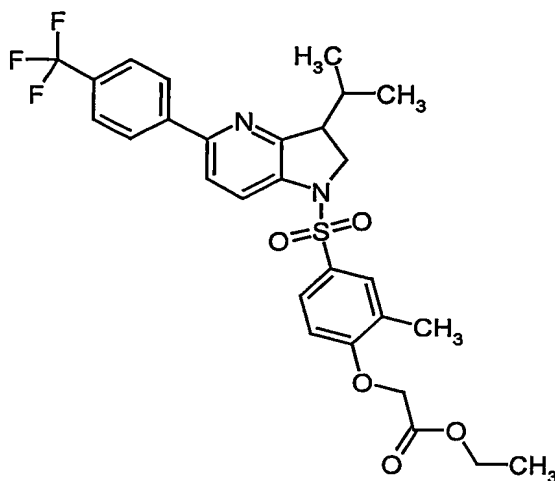
- 10 0.085 g (0.279 mmol) 3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin sowie 0.16 g (2.7 mmol) Raney-Nickel werden in 10 ml Decalin vorgelegt und bei 80 bar 16 h bei 180°C hydriert. Das Produkt wird mit Methanol extrahiert und ohne weitere Reinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

LC-MS (Methode D):  $R_t = 5.00$  min

- 15 MS (ESIpos):  $m/z = 307$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Stufe d):**

Ethyl [4-({3-isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat



5

0.085 mg (0.277 mmol) 3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin werden in 2 ml absolutem THF gelöst und mit 0.081 g (0.277 mmol) Ethyl [4-(chloresulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) sowie 0.085 ml (0.61 mmol) Triethylamin und 4 mg (0.028 mmol) DMAP versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 45°C erwärmt. Anschließend wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt (YMC Gel ODS-AQ S 5/15 µm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient 0 min 30% B, 5 min 30% B, 50 min 95% B). Es werden 37 mg (24% d.Th.) erhalten.

10

15 LC-MS (Methode E):  $R_t = 4.78$  min

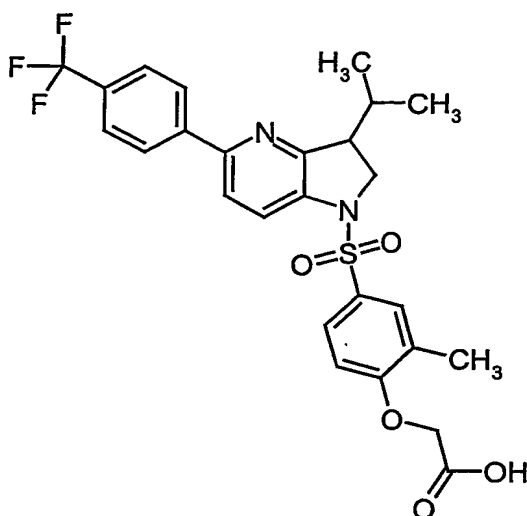
MS (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.82$  (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.92 (m, 5H), 7.99 (d, 2H), 8.34 (d, 2H).

20

**Stufe e):**

[4-({3-Isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]essigsäure



5

0.029 g (0.052 mmol) Ethyl [4-({3-isopropyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl}sulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat werden in 1 ml THF gelöst und mit 0.5 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure wird mit Dichlormethan extrahiert. Man trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Es werden 27 mg (97% d.Th.) erhalten.

LC-MS (Methode E):  $R_t = 4.43$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 535$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

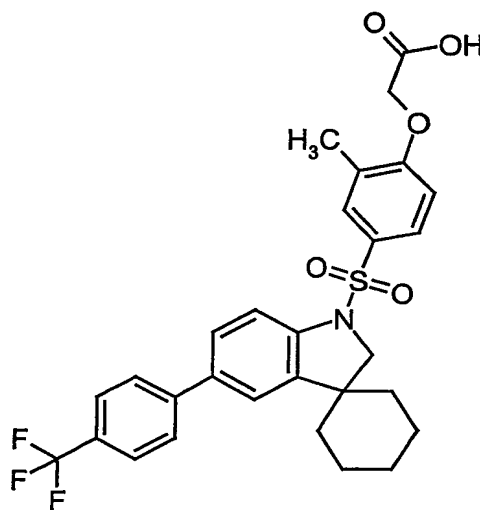
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0.82$  (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.92 (m, 5H), 7.99 (d, 2H), 8.34 (d, 2H).

15



**Beispiel 5**

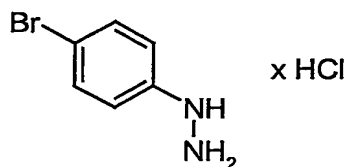
(4-{{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl]-sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



5

**Stufe a):**

4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid



10

Eine Lösung von 32.0 g (186 mmol) 4-Bromanilin in 200 ml konzentrierter Salzsäure wird unter Rühren auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 12.8 g (186 mmol) Natriumnitrit in 150 ml Wasser zugegeben. Die so entstandene Diazoniumlösung wird unter Rühren bei 0-4°C zu einer Lösung von 42.7 g (225 mmol) Zinn(II)chlorid in 100 ml konzentrierter Salzsäure getropft. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 17.2 g (41% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

15

$R_f$  (Dichlormethan / Methanol 40:1) = 0.46

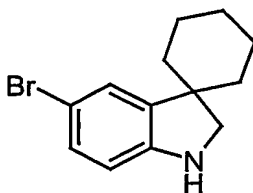
UV [nm] = 198, 234, 284

MS (ESIpos):  $m/z$  = 187, 189  $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 6.93 (2H, d), 7.46 (2H, d), 8.39 (1H, s, br.),  
10.23 (3H, s, br.).

**Stufe b):**

5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol



Ein Gemisch von 90 ml Toluol / Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült und dann mit 6.00 g (26.8 mmol) 4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid versetzt. Anschließend tropft man langsam 7.41 ml (96.2 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur 35°C nicht überschreitet. Anschließend hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung von 3.27 g (29.2 mmol) Cyclohexancarbaldehyd in 8.4 ml Toluol / Acetonitril (49:1) zu. Man rührt 4 h bei 35°C und 2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf -10°C gekühlt und mit 8.0 ml Methanol versetzt. Innerhalb von 30 min werden 1.64 mg (43.3 mmol) festes Natriumborhydrid in Portionen zugegeben, wobei die Temperatur -2°C nicht überschreiten darf. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 gew.-%-igen Lösung von Ammoniak in Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit je 3 ml Acetonitril und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer 15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird durch 150 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingengt und über 200 g Kieselgel (70-230 mesh) chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclo-

hexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclohexan/Diethylether (20:1) das Produkt eluiert. Man erhält 4.25 g (50% d.Th.) Feststoff.

$R_f$  (Petrolether / Ethylacetat 5:1) = 0.4

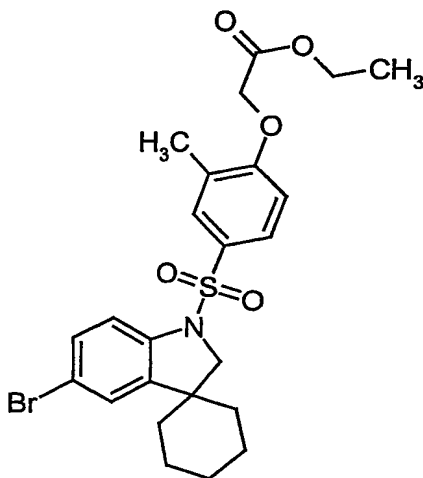
5 MS (ESIpos):  $m/z = 266, 268 [M+H]^+$

UV [nm] = 200, 270, 276

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 1.20\text{--}1.69$  (10H, m), 3.30 (2H, d), 5.65 (1H, s), 6.39 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.07 (1H, d).

10 *Stufe c):*

Ethyl {4-[(5-brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



15

Eine Lösung von 4.5 g (16.9 mmol) 5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol, 5.18 ml (37.2 mmol) Triethylamin und 210 mg (1.69 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf -5°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 4.95 g (16.91 mmol) Ethyl [4-(chlorosulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 150 ml destilliertem Wasser versetzt. Es wird dreimal mit je 150 ml Ethylacetat

20

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit 150 g Kieselgel (70-230 mesh) flash-chromatographisch gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (6:1) verwendet. Man erhält 8.25 g (93% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

$R_f$  (Petrolether / Ethylacetat 3:1) = 0.6

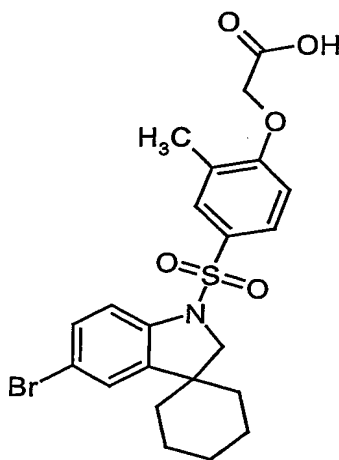
MS (ESIpos):  $m/z$  = 508, 510  $[M+H]^+$

UV [nm] = 202, 238, 258

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 1.16 (3H, t), 1.05-1.55 (10H, m), 2.20 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.13 (2H, q), 4.89 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.34-7.42 (3H, m), 7.55 (1H, dd), 7.68 (1H, d).

**Stufe d):**

{4-[(5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure



Zu einer Lösung von 3.3 g (6.32 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 16 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 0.53 g (9.47 mmol) Kaliumhydroxid in 8 ml Wasser gegeben. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und versetzt dann mit 0.49 g (3.16 mmol) Natriumdihydrogenphosphatdihydrat. Man entfernt das Tetrahydrofuran

im Vakuum und verdünnt den Rückstand mit 40 ml Wasser. Es wird einmal mit 40 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 1 N Salzsäure auf pH 2 gestellt und dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 2.55 g (82% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

$R_f$  (Petrolether / Ethylacetat 1:3) = 0.14

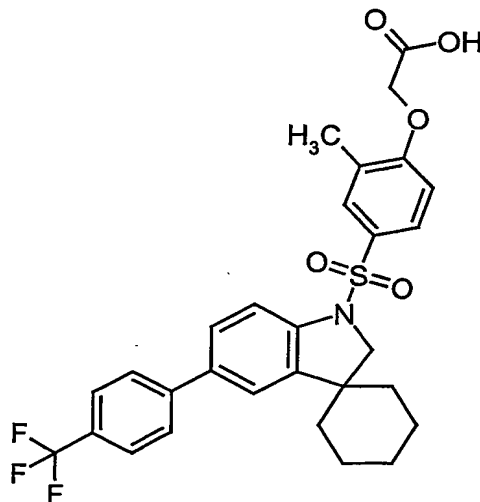
MS (ESIpos):  $m/z$  = 494, 496  $[M+H]^+$

UV [nm] = 206, 238, 258

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  = 1.09-1.76 (10H, m), 2.19 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.96 (1H, d), 7.37 (3H, d), 7.60 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 13.2 (1H, s, br.).

**Stufe e):**

(4-{{5-(4-Trifluormethylphenyl)-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl}-sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



Unter Argonatmosphäre wird zu 84.9 mg (0.45 mmol) 4-Trifluormethylboronsäure eine Lösung aus 170 mg (0.34 mmol) {4-[(5-Brom-2,3-dihydro-3-spiro-1'-cyclohexyl-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure und 6.2 mg (8.5  $\mu\text{mol}$ ) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan gegeben. Unter kräftigem Rühren werden 0.76 ml einer 2 N Natriumcarbonat-

Lösung zugegeben. Man rührt über Nacht bei 60°C. Bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol versetzt. Es wird mit 5 N Trifluoressigsäure in Wasser auf pH 4-5 eingestellt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit RP-HPLC (Kroma-Sil 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser mit 0.3% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min A:B = 1:1, 7 min A:B = 1:4, 8 min A:B = 1:9). Man erhält 116 mg (61% d.Th.) eines Feststoffes.

$R_f$  (Methylenchlorid / Methanol 10:1) = 0.28

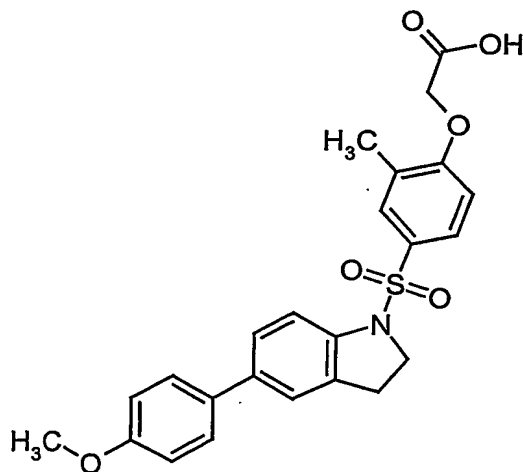
MS (ESIpos):  $m/z$  = 560  $[M+H]^+$

UV [nm] = 200, 292

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  = 1.09-1.55 (10H, m), 2.20 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.57-7.88 (9H, m), 13.11 (1H, s).

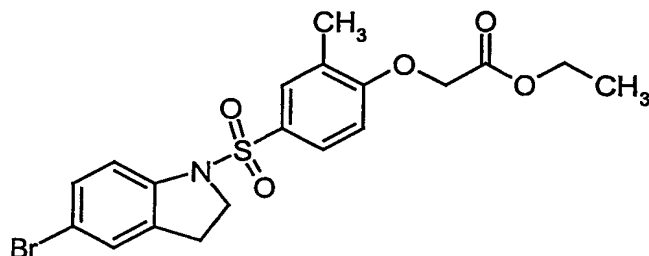
### Beispiel 6

(4-{[5-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)-essigsäure



**Stufe a):**

Ethyl {4-[(5-brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



5

Eine Lösung von 792 mg (4.00 mmol) 5-Bromindolin, 1.23 ml (8.80 mmol) Triethylamin und 48.9 mg (0.400 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 12 ml Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von -5 bis 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.17 g (4.00 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere 2 h. Die Reaktionslösung wird mit 30 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.5 g Rohprodukt, das flash-chromatographisch (Kieselgel 70-230 mesh, Eluent: Cyclohexan / Ethylacetat 5:1) aufgereinigt wird. Man erhält 1.26 g (69% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

10

15

 $R_f$  (Petrolether/Ethylacetat 4:1) = 0.25MS (ESIpos):  $m/z = 454 [M+H]^+$ 

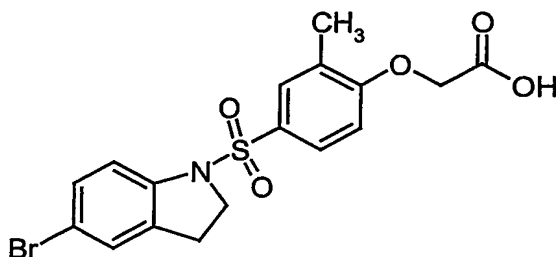
UV [nm] = 200, 208, 240

20

 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta = 1.17$  (3H, t), 2.20 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.88 (2H, t), 4.14 (2H, q), 4.90 (2H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.42 (3H m), 7.58-7.65 (2H, m).

**Stufe b):**

4-[(5-Brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxyessigsäure



5

Eine Lösung von 310 mg (0.682 mmol) Ethyl{4-[(5-brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 2 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 57.4 mg (1.02 mmol) Kaliumhydroxid in 1 ml Wasser versetzt. Man rührt 45 Minuten bei Raumtemperatur und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der

10

Rückstand wird mit 3 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Der entstehende Niederschlag wird über eine Filterkartusche abgesaugt. Der Niederschlag wird zweimal mit je 2 ml Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 279 mg (96% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

MS (ESIpos):  $m/z = 426, 428 [M+H]^+$

15

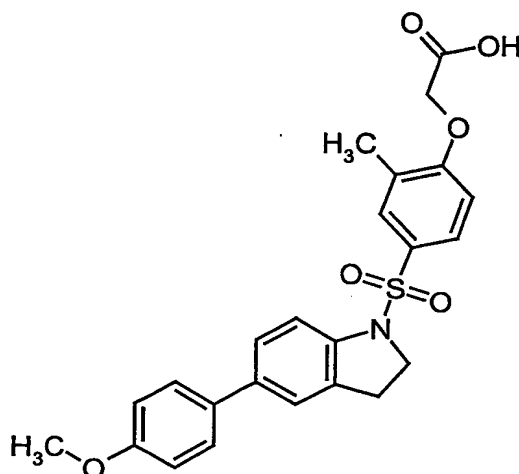
UV [nm] = 200, 238

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 2.19$  (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.89 (2H, t), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.31-7.41 (3H, m), 7.57-7.65 (2H, m).



*Stufe c):*

(4-[[5-(4-Methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl]-2-methylphenoxy)-essigsäure



5

Unter Argonatmosphäre werden 54.7 mg (0.360 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure und 33.6 mg (0.792 mmol) Lithiumchlorid vorgelegt. Eine Lösung von 128 mg (0.300 mmol) 4-[(5-Brom-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy-essigsäure und 3.5 mg (3.0 µmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) werden in 3 ml 1,2-Dimethoxyethan zugegeben. Unter kräftigem Rühren werden 660 µl einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung in Wasser zugegeben. Man lässt über Nacht bei 60°C und anschließend auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionslösung wird mit 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol und 9.0 mg (0.041 mmol) 2,2-Bis(hydroxymethyl)-2,2',2''-nitrilotriethanol versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 2 ml eines Lösungsmittel-Gemisches aus Cyclohexan/Ethylacetat (2:1) gewaschen, mit einem Gemisch aus 3 ml 1,2-Dimethoxyethan und 0.6 ml Wasser aufgenommen und mit 0.66 ml 5 N Trifluoressigsäure angesäuert (pH ≤ 4). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Tetrahydrofuran aufgenommen und über eine präparative RP-HPLC (Kroma-Sil 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser mit 0.3% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril, 0 min A:B = 9:1, 2 min A:B = 9:1, 7 min A:B = 1:9, 8 min A:B = 1:9) gereinigt. Man erhält 107 mg (79% d.Th.) des Produktes als Lyophilisat.

10

15

20

MS (ESIpos):  $m/z = 454 [M+H]^+$

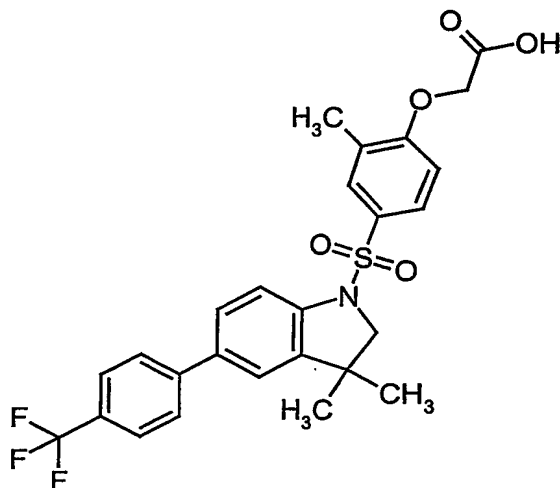
UV [nm] = 204, 246, 280

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 2.19$  (3H, s), 2.97 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, t), 4.78 (2H, s), 6.97 (3H, d), 7.39-7.53 (5H, m), 7.62-7.64 (2H, m).

5

### Beispiel 7

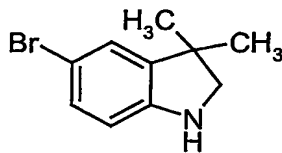
(4-{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



10

#### Stufe a):

5-Brom-3,3-dimethylindolin



- 15 Ein Gemisch von 45 ml Toluol / Acetonitril (49:1) wird 5 Minuten mit Argon gespült und dann mit 3.00 g (13.4 mmol) 4-Bromphenylhydrazin versetzt. Anschließend fügt man langsam 3.71 ml (48.1 mmol) Trifluoressigsäure zu, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur 35°C nicht überschreitet. Anschließend hält man die Temperatur auf 35°C und tropft langsam innerhalb von 2 h eine Lösung von 1.05 g (14.6 mmol)
- 20 iso-Butyraldehyd in 4 ml Toluol / Acetonitril (49:1) zu. Man rührt 4 h bei 35°C und

2 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird auf -10°C gekühlt, mit 4.0 ml Methanol versetzt und innerhalb von 30 min 819 mg (21.7 mmol) festes Natriumborhydrid in Portionen zugegeben. Dabei darf die Temperatur -2°C nicht überschreiten. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 150 ml einer 6 gew.-%igen Lösung von Ammoniak in Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit je 1.5 ml Acetonitril und Methanol versetzt. Anschließend wird die organische Phase mit 150 ml einer 15%-igen Lösung von Natriumchlorid in Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird durch 100 g Kieselgel filtriert und zweimal mit je 200 ml Diethylether nachgewaschen. Das organische Filtrat wird im Vakuum eingengt und über 100 g Kieselgel chromatographiert. Zunächst werden mit Cyclohexan die Nebenprodukte eluiert, anschließend wird mit einem Gemisch Cyclohexan / Diethylether (20:1) das Produkt eluiert. Man erhält 1.78 g (54% d.Th.) des Produkts als Öl.

$R_f$  (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0.47

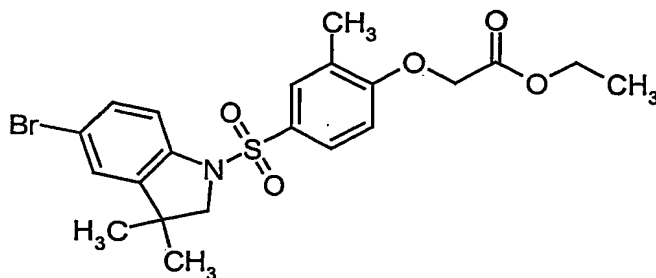
UV [nm] = 200, 268, 276

MS (ESIpos):  $m/z$  = 226  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  = 1.20 (6H, s), 3.18 (2H, d), 5.66 (1H, s, br.), 6.42 (1H, d), 7.02 (1H, dd), 7.10 (1H, d).

**Stufe b):**

Ethyl {4-[(5-brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat



Eine Lösung von 920 mg (4.07 mmol) 5-Brom-3,3-dimethylindolin, 906 mg (8.95 mmol) Triethylamin und 49.7 mg (0.407 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 12.5 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf -5°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 1.19 g (4.07 mmol) Ethyl [4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 1 / Stufe e) in 10 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 100 ml destilliertem Wasser versetzt. Es wird dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit 150 g Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt. Man erhält 1.74 g (89% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

$R_f$  (Petrolether/Ethylacetat 3:1) = 0.48

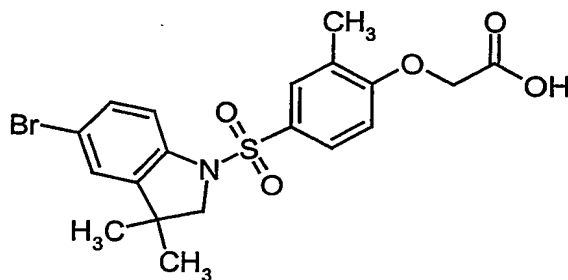
LC-MS (Methode A):  $R_t$  = 5.18 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 482  $[M+H]^+$

UV [nm] = 200, 238, 256

**Stufe c):**

{4-[(5-Brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}-essigsäure



Eine Lösung von 990 mg (2.05 mmol) Ethyl {4-[(5-brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}acetat in 5 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 173 mg (3.08 mmol) Kaliumhydroxid in 2.5 ml Wasser versetzt und 45 min bei RT gerührt. Es werden 160 mg (1.03 mmol) Natriumdihydrogenphosphatdihydrat zugegeben. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der

Rückstand wird mit 40 ml Wasser versetzt und mit 20 ml Diethylether gewaschen. Dann wird mit 1 N Salzsäurelösung auf pH 2 eingestellt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 805 mg (86% d.Th.) des Produktes als Hartschaum.

5  $R_f$  (Dichlormethan/Methanol 10:1) = 0.31

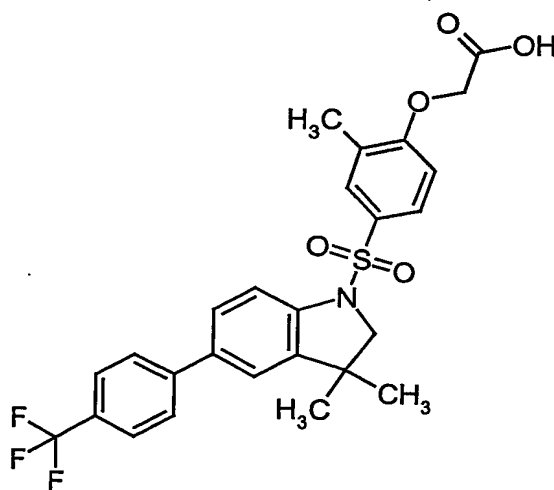
MS (ESIpos):  $m/z$  = 454, 456  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  = 1.10 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.33-7.41 (3H, m), 7.62 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 13.05 (1H, s, br.).

10

**Stufe d):**

(4-{[5-(4-Trifluormethylphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]sulfonyl}-2-methylphenoxy)essigsäure



15

Eine Lösung von 77.2 mg (0.17 mmol) {4-[(5-Brom-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)sulfonyl]-2-methylphenoxy}essigsäure und 6.2 mg (8.5  $\mu\text{mol}$ ) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 1.5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird unter Argon zu 38.0 mg (0.20 mmol) 4-Trifluormethylphenylboronsäure gegeben. Anschließend fügt man unter kräftigem Rühren 374  $\mu\text{l}$  einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung in Wasser zu und rührt 17 h unter Argon bei 60°C. Zur Entfernung von

20

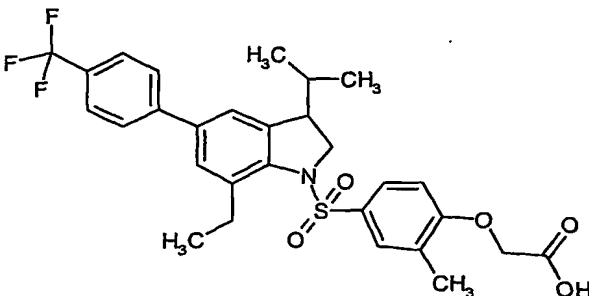
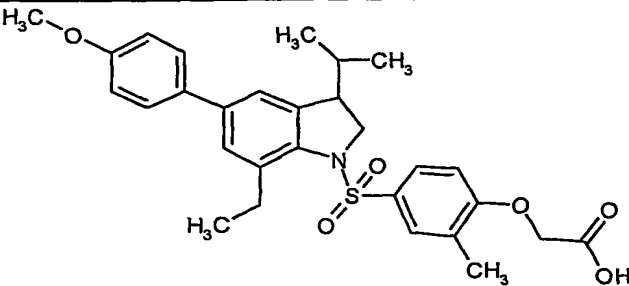
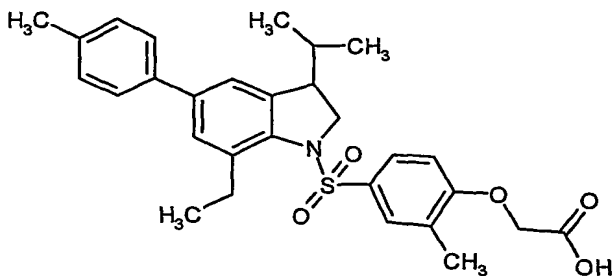
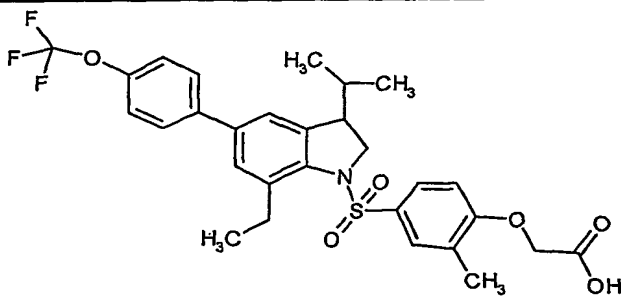
Palladium werden zum Reaktionsgemisch 8.50 mg (0.048 mmol) 1,3,5-Triazin-2,4,6-trithiol zugegeben und mit 5 N Trifluoressigsäure in Wasser neutralisiert. Es wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 3 ml eines Gemisches aus Dichlormethan und Methanol (5:1) aufgenommen und über eine mit 2 g Kieselgel gefüllte Kartusche  
5 filtriert. Das Produkt wird mit 20 ml des Dichlormethan/Methanol-Gemisches (5:1) eluiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 400 µl Tetrahydrofuran und 200 µl Dimethylsulfoxid gelöst und mit Reversed-Phase-HPLC chromatographiert (Kroma-Sil, 50 x 20 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril mit 0.3% Trifluoressigsäure, Gradient 0 min 50% A,  
10 50% B; 7 min 20% A und 80% B; 8 min 10% A und 90% B). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 46.1 mg (52% d.Th.) des Produktes als Feststoff.

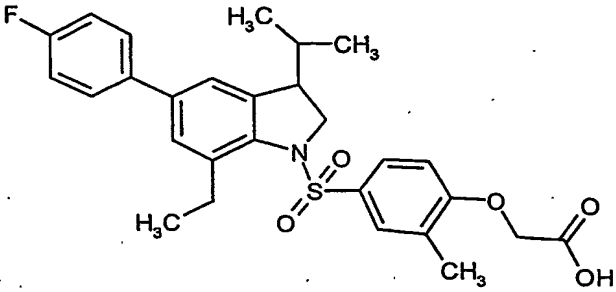
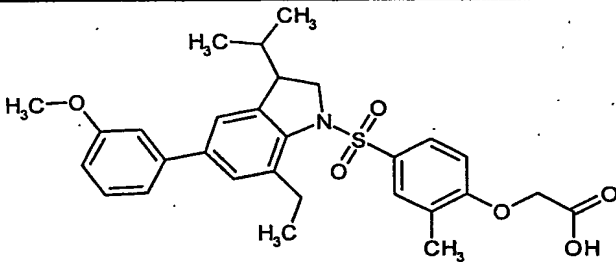
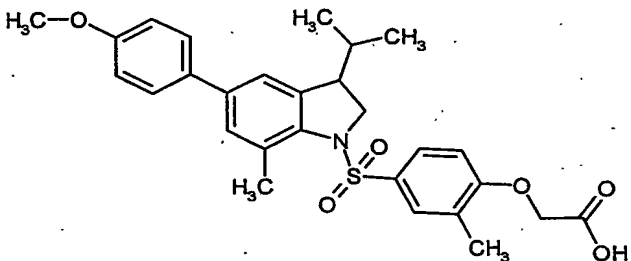
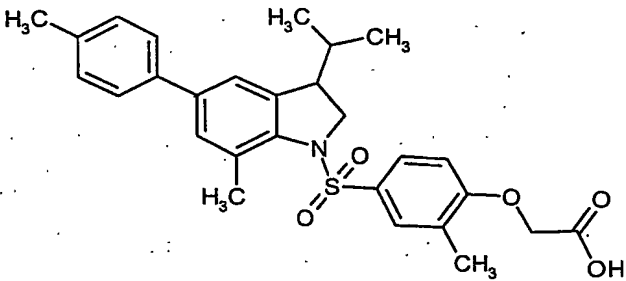
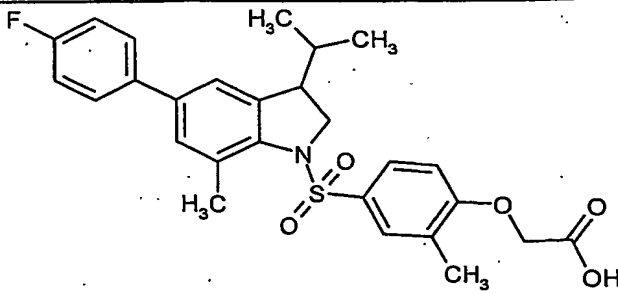
LC-MS (Methode A):  $R_t = 5.15$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 520$   $[M+H]^+$

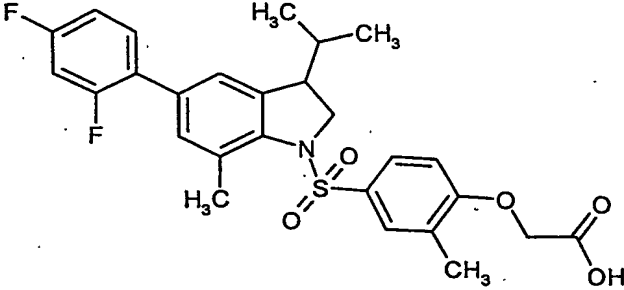
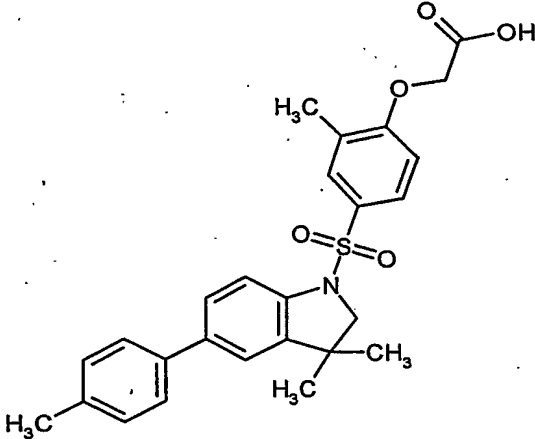
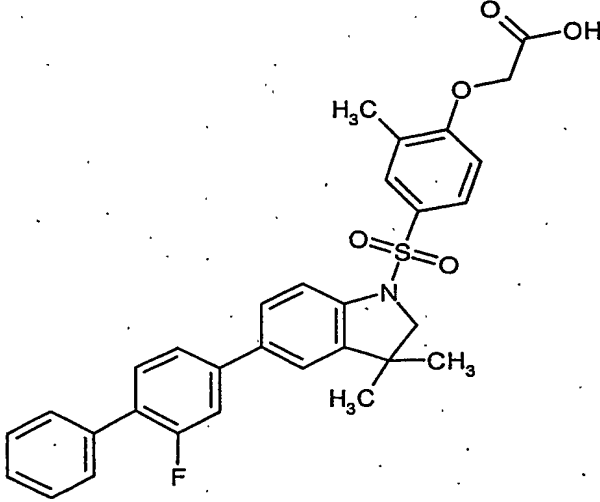
15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz):  $\delta = 1.19$  (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.52-7.62 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.85 (2H, d).

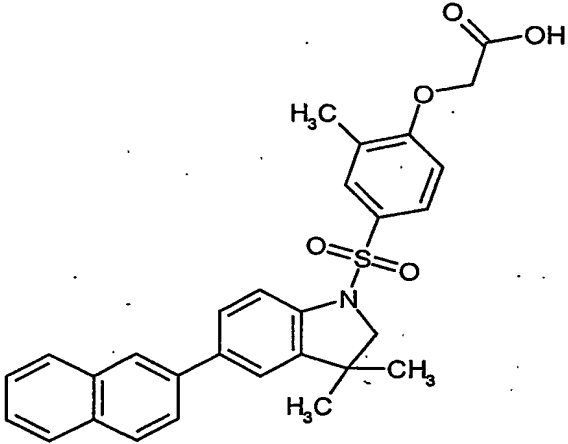
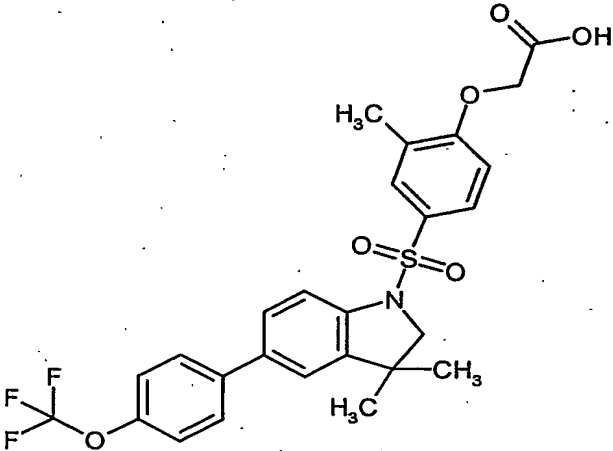
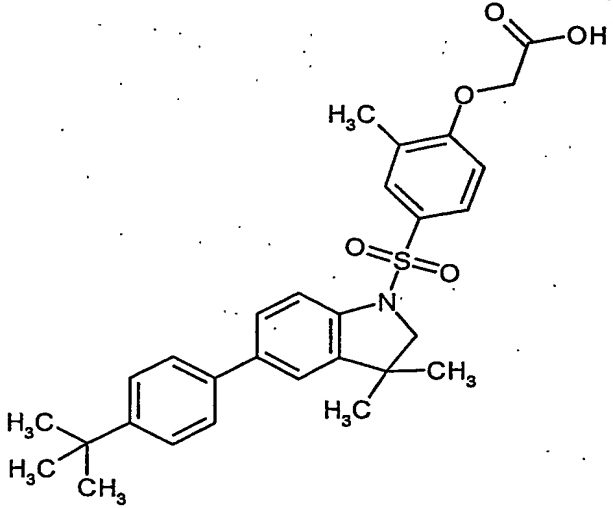
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele 8 – 96 werden  
20 analog zu den zuvor beschriebenen Verfahren erhalten:

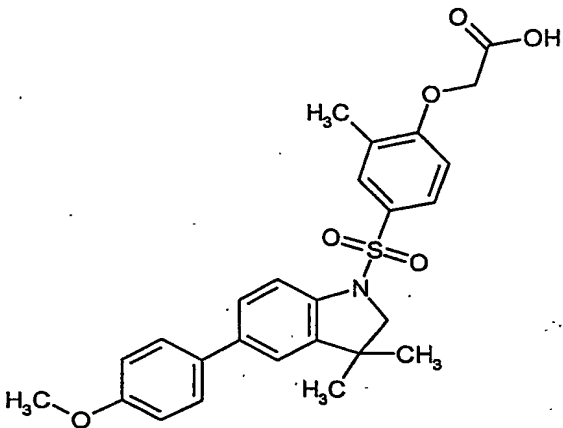
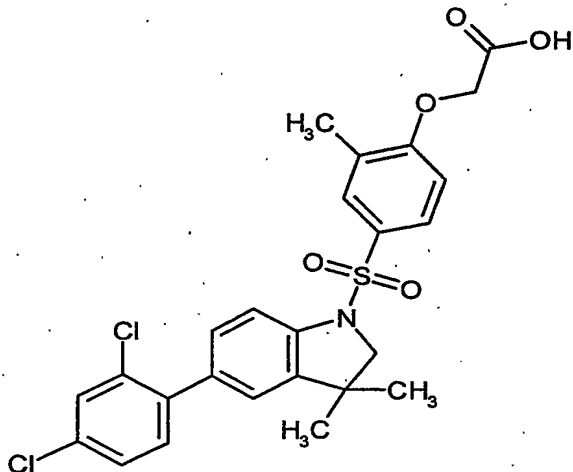
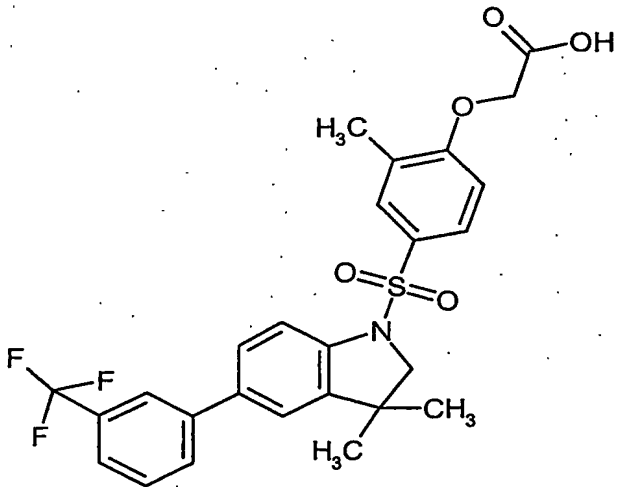
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 8                     | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 3,27                           | B                | 562                                  |
| 9                     | analog<br>Beispiel<br>1 |   | 3,08                           | B                | 523                                  |
| 10                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 3,21                           | B                | 508                                  |
| 11                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 3,25                           | B                | 578                                  |

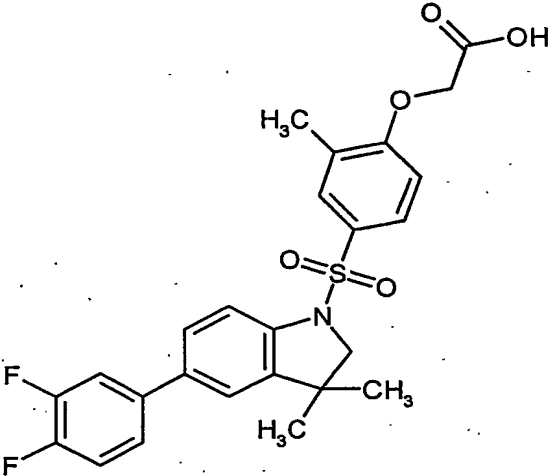
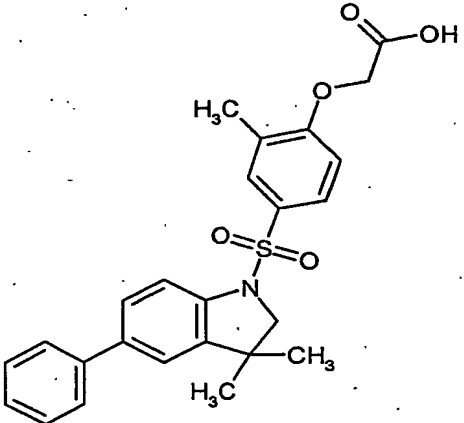
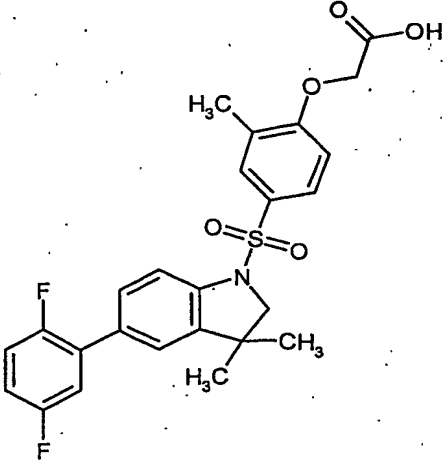
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 12                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 3,17                           | B                | 512                                  |
| 13                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 3,12                           | B                | 524                                  |
| 14                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 3,03                           | B                | 510                                  |
| 15                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 3,16                           | B                | 494                                  |
| 16                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 3,14                           | B                | 498                                  |

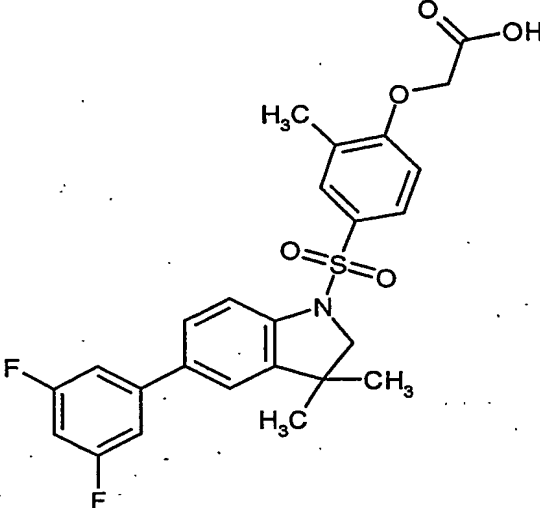
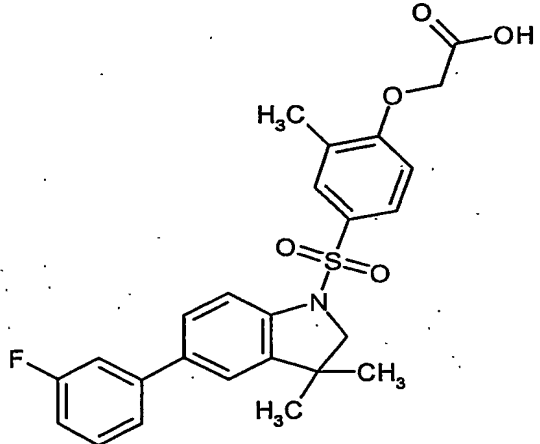
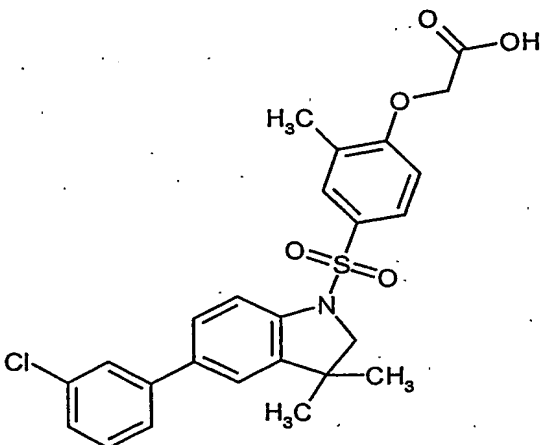


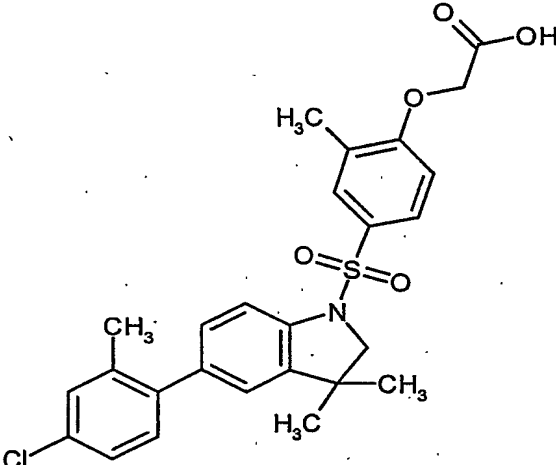
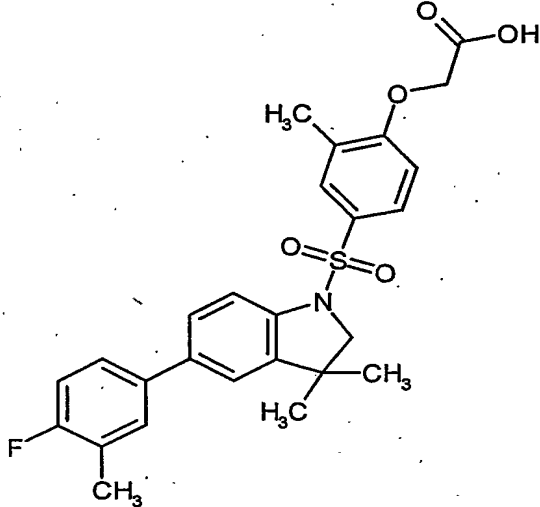
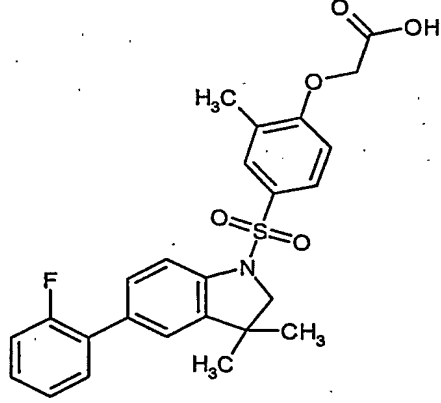
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 17                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 3,09                           | B                | 516                                  |
| 18                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,10                           | D                | 465                                  |
| 19                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,40                           | D                | 545                                  |

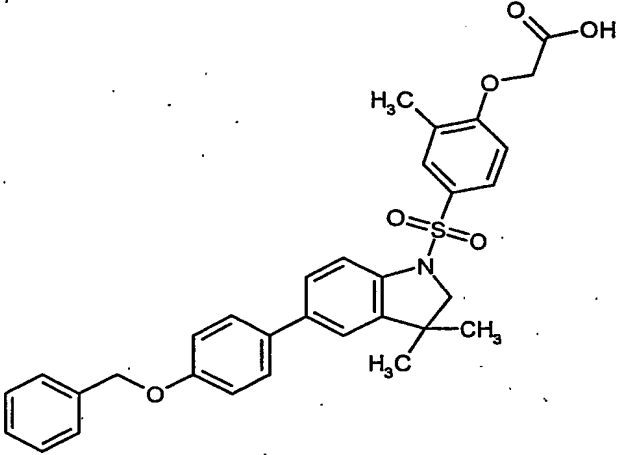
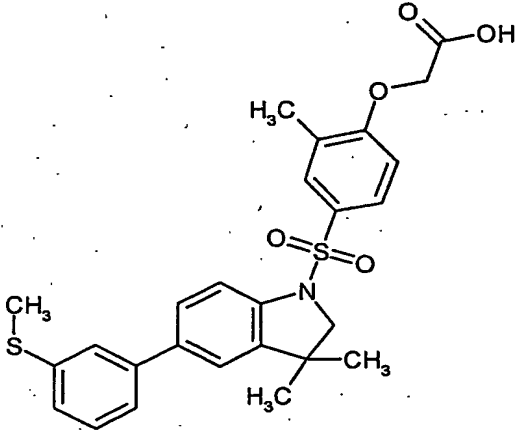
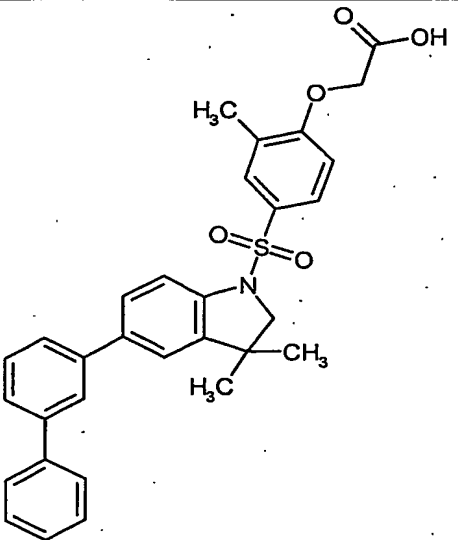
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 20                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,19                           | D                | 501                                  |
| 21                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,20                           | D                | 535                                  |
| 22                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,50                           | D                | 507                                  |

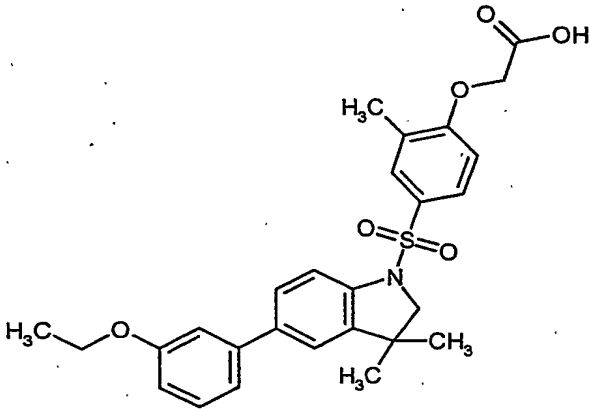
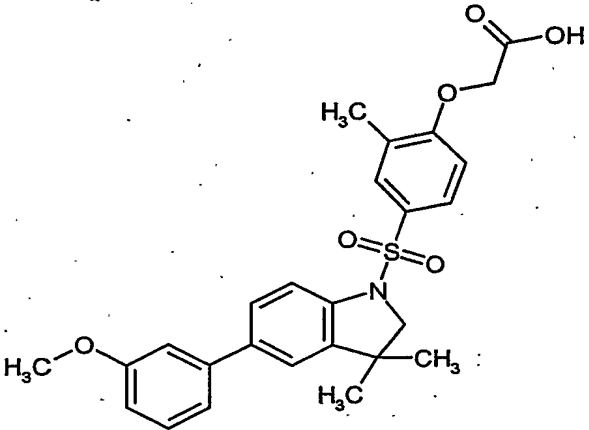
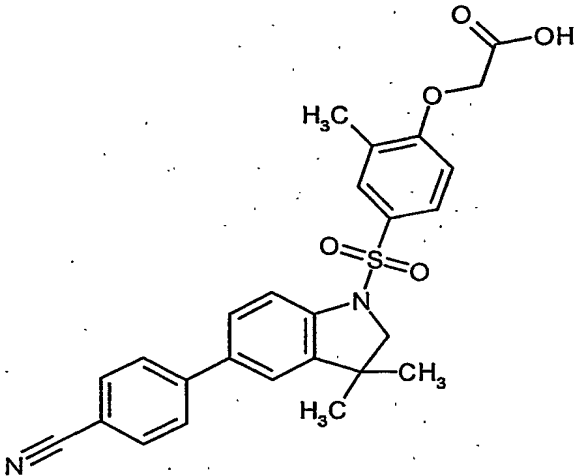
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 23                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 4,77                           | D                | 481                                  |
| 24                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,36                           | D                | 519                                  |
| 25                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,10                           | D                | 519                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 26                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 4,94                           | D                | 487                                  |
| 27                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,85                           | D                | 451                                  |
| 28                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 4,86                           | D                | 487                                  |

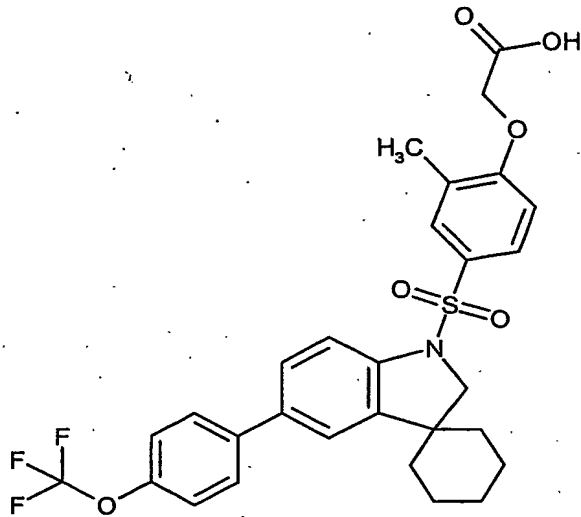
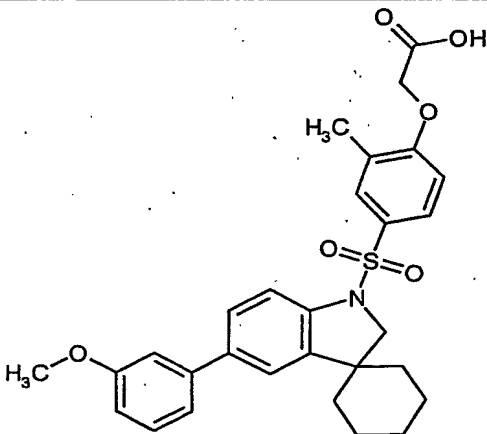
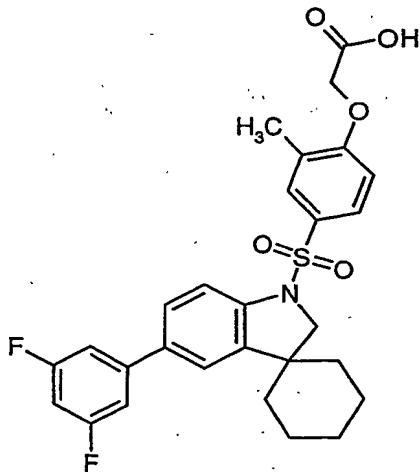
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 29                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 4,97                           | D                | 487                                  |
| 30                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,89                           | D                | 469                                  |
| 31                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,10                           | D                | 485                                  |

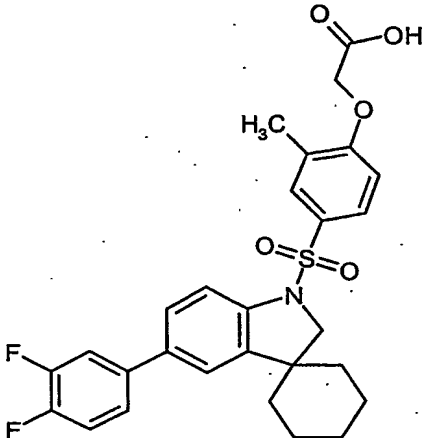
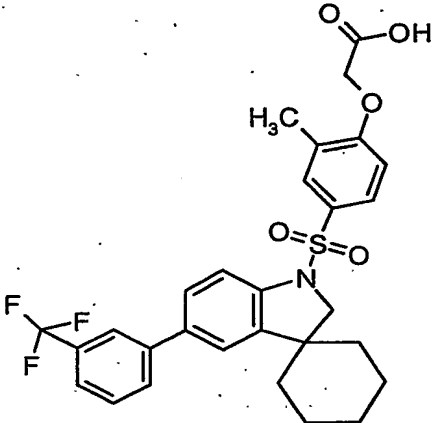
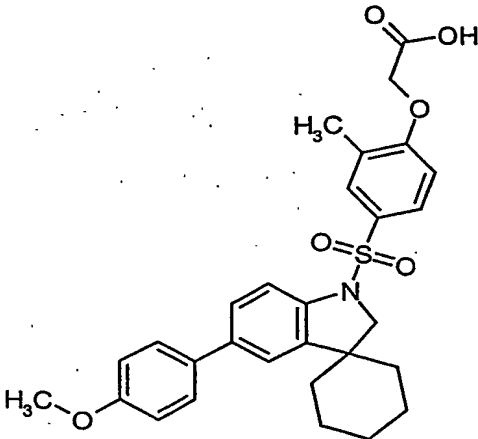
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 32                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,31                           | D                | 499                                  |
| 33                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,10                           | D                | 483                                  |
| 34                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 4,83                           | D                | 469                                  |

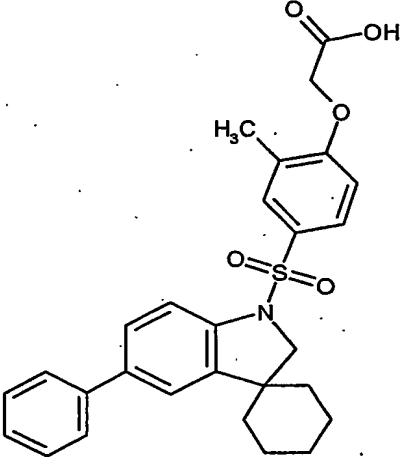
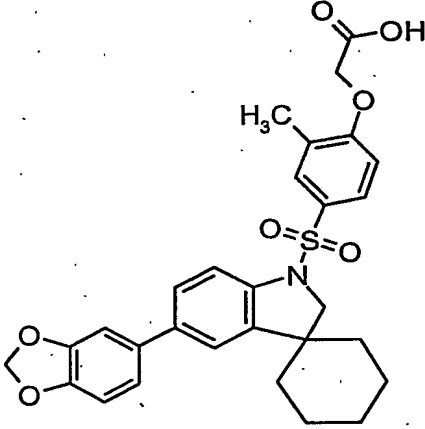
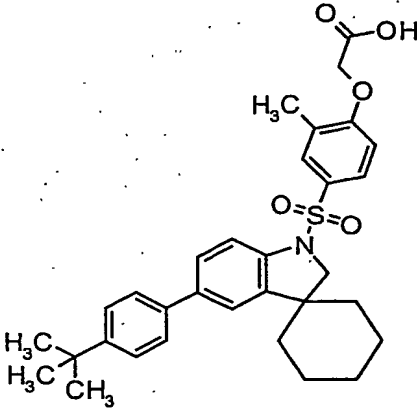
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 35                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,25                           | D                | 557                                  |
| 36                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,00                           | D                | 497                                  |
| 37                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,31                           | D                | 527                                  |

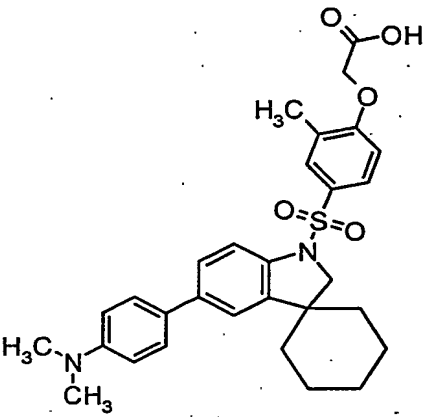
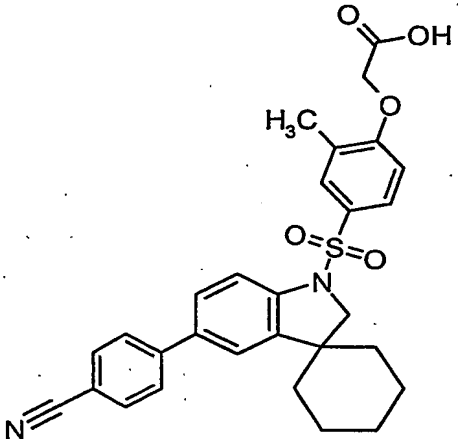
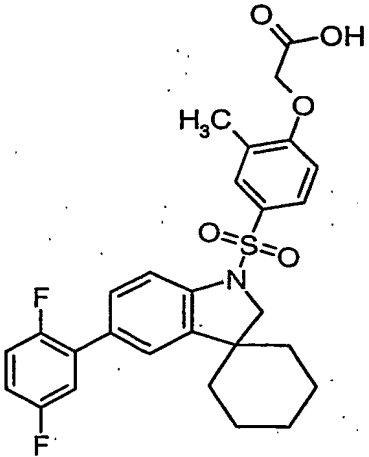
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 38                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 4,99                           | D                | 495                                  |
| 39                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,79                           | D                | 481                                  |
| 40                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 4,63                           | D                | 476                                  |

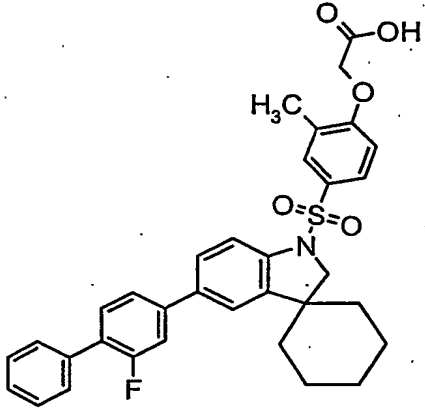
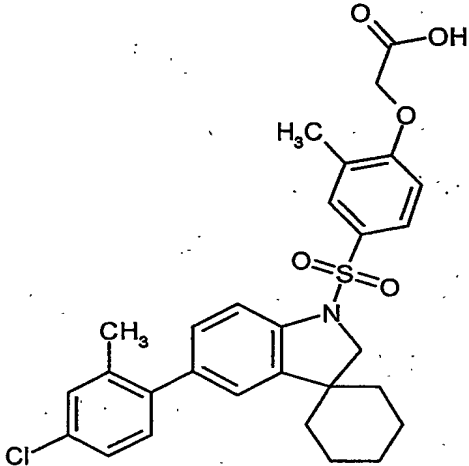
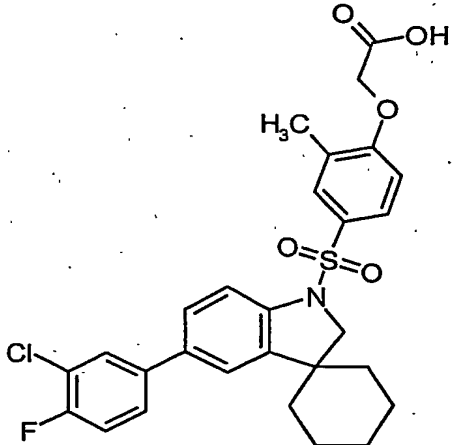


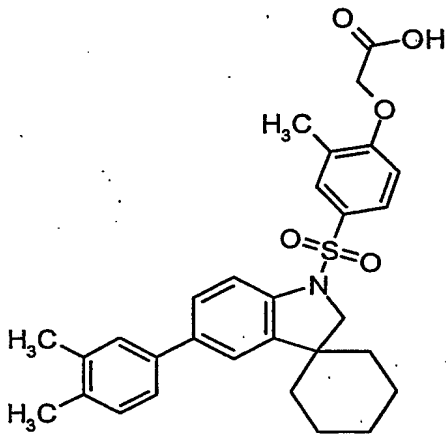
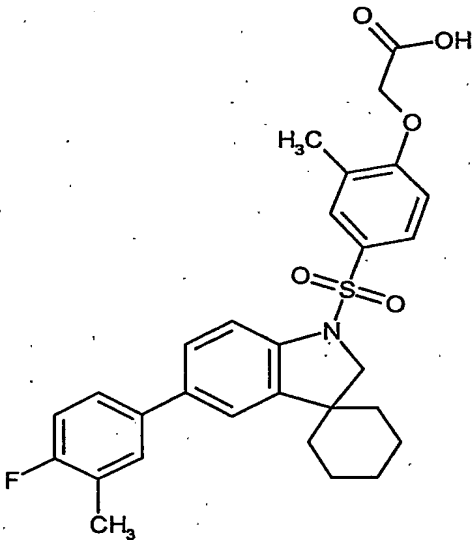
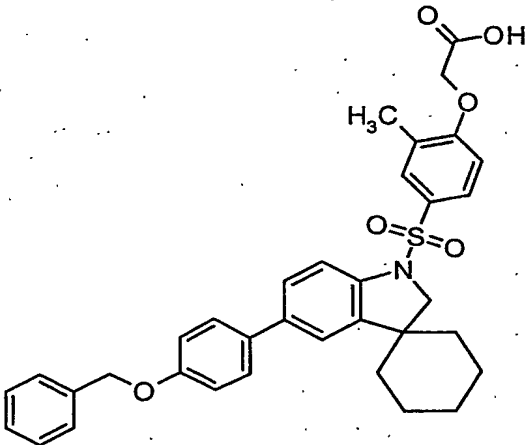
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 41                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,49                           | C                | 575                                  |
| 42                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,09                           | C                | 521                                  |
| 43                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,30                           | C                | 527                                  |

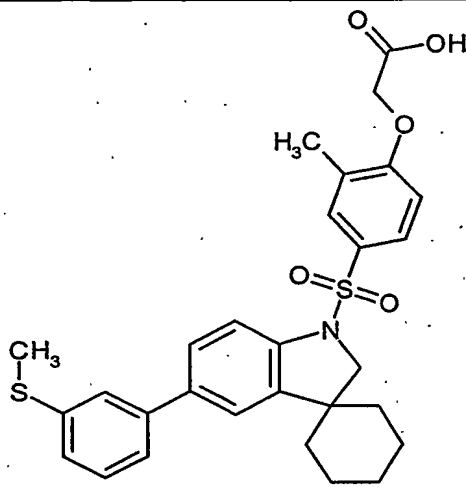
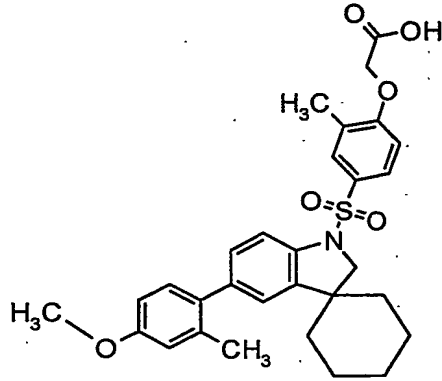
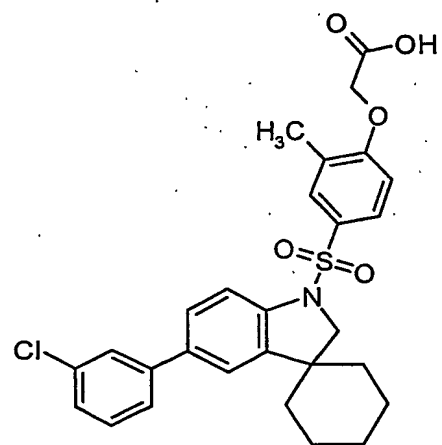
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 44                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,26                           | D                | 527                                  |
| 45                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,39                           | C                | 559                                  |
| 46                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,09                           | C                | 521                                  |

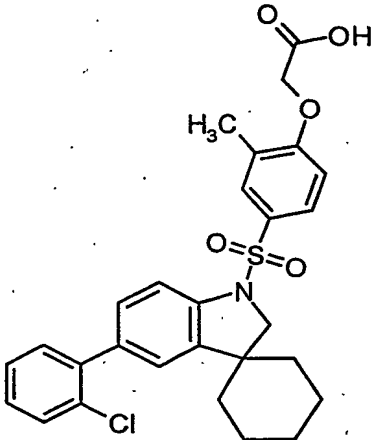
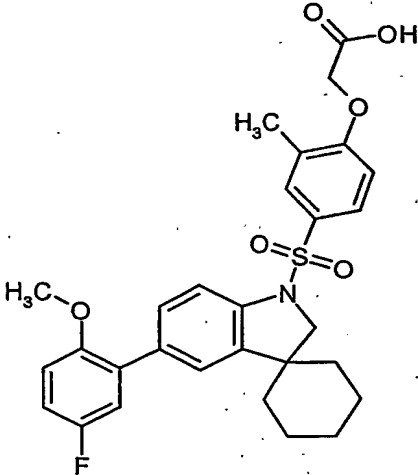
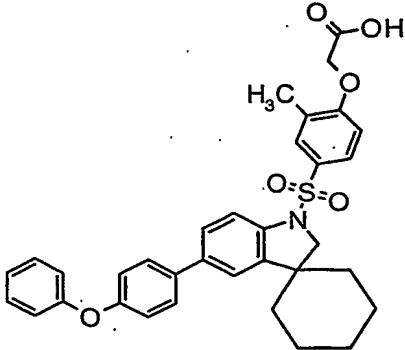
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 47                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,18                           | C                | 491                                  |
| 48                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,04                           | C                | 535                                  |
| 49                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,82                           | C                | 547                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 50                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 4,98                           | D                | 534                                  |
| 51                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,95                           | C                | 516                                  |
| 52                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,20                           | C                | 527                                  |

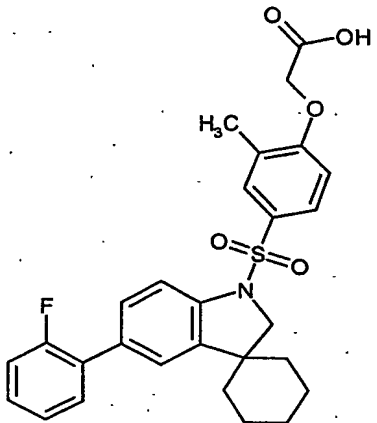
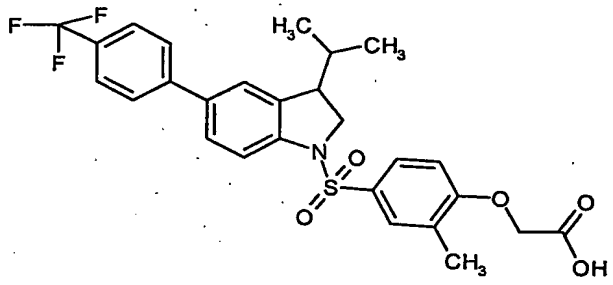
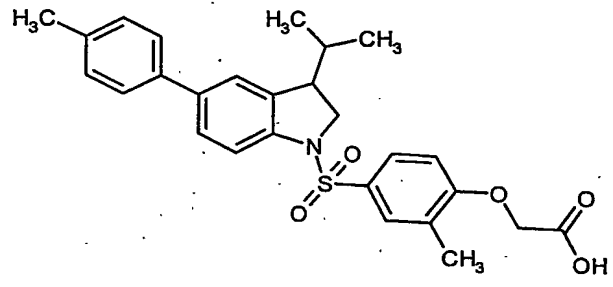
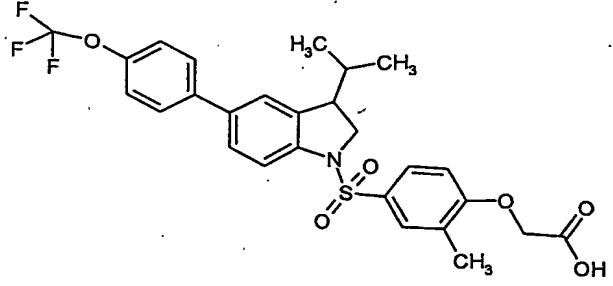
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 53                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,68                           | C                | 585                                  |
| 54                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,68                           | C                | 539                                  |
| 55                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,45                           | C                | 544                                  |

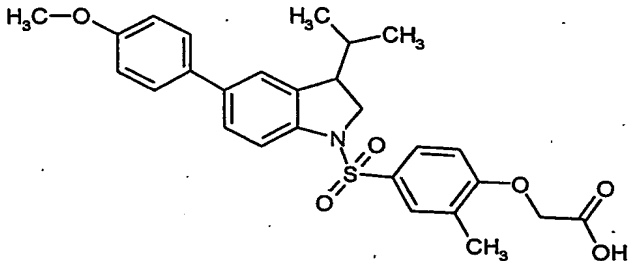
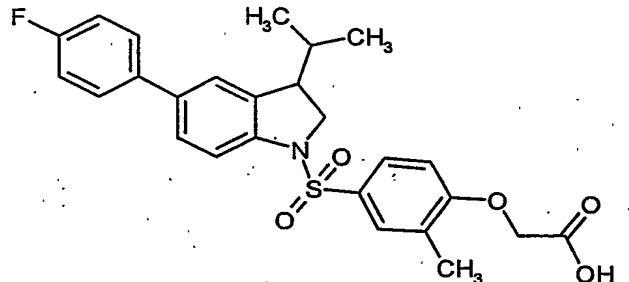
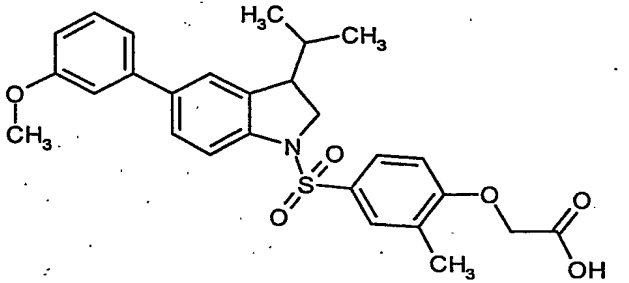
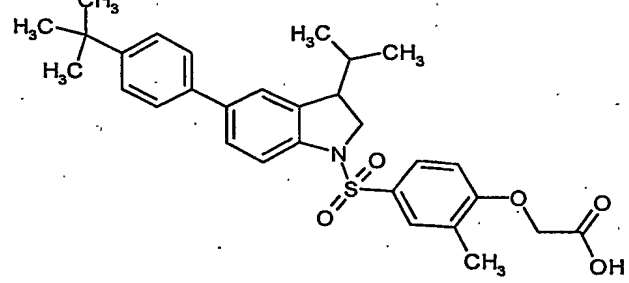
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 56                    | analog<br>Beispiel<br>5 |     | 5,48                           | C                | 519                                  |
| 57                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,39                           | D                | 523                                  |
| 58                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,53                           | D                | 597                                  |

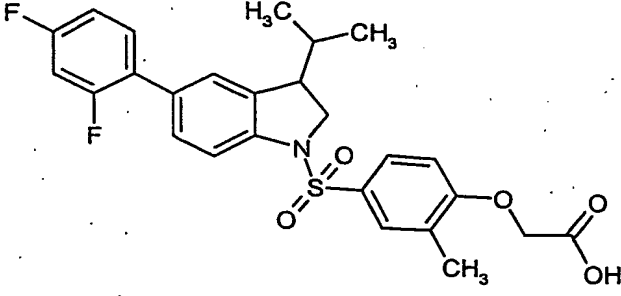
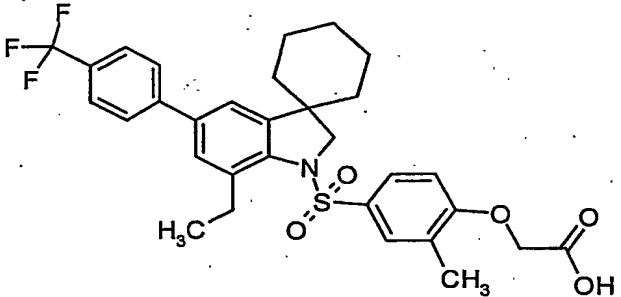
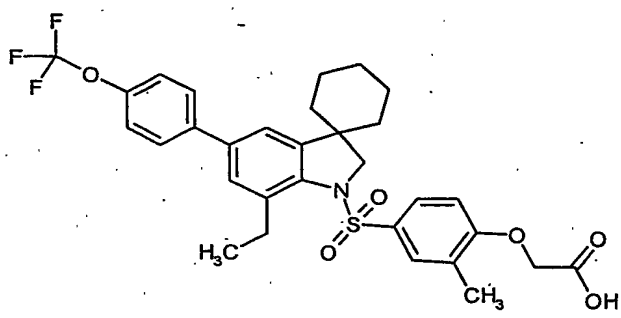
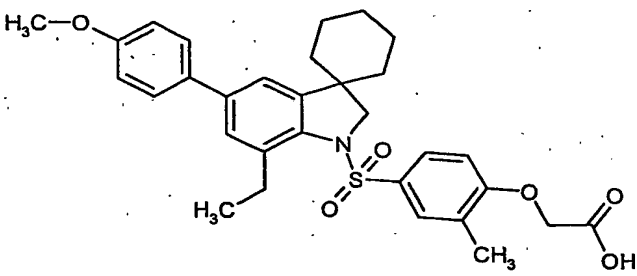
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 59                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,33                           | F                | 537                                  |
| 60                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,47                           | F                | 535                                  |
| 61                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,45                           | C                | 525                                  |

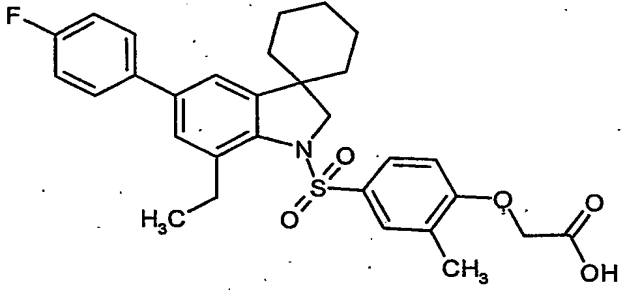
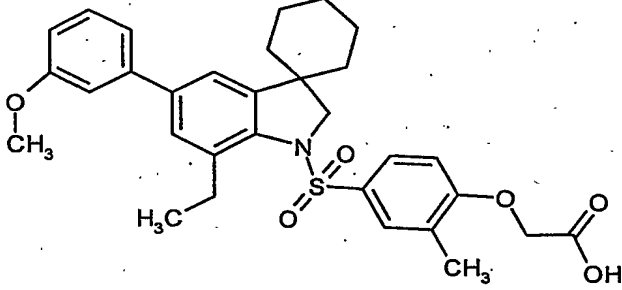
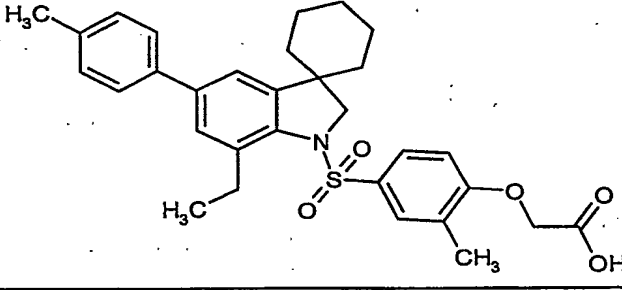
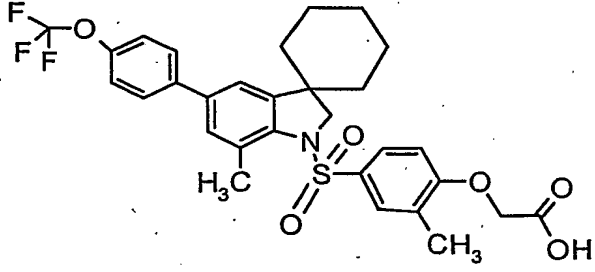
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur  | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|---|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 62                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,31                           | C                | 526                                  |
| 63                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 4,43                           | F                | 539                                  |
| 64                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,63                           | C                | 583                                  |



| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 65                    | analog<br>Beispiel<br>5 |     | 4,45                           | F                | 509                                  |
| 66                    | analog<br>Beispiel<br>1 |   | 5,26                           | E                | 534                                  |
| 67                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 5,18                           | E                | 480                                  |
| 68                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 5,32                           | E                | 550                                  |

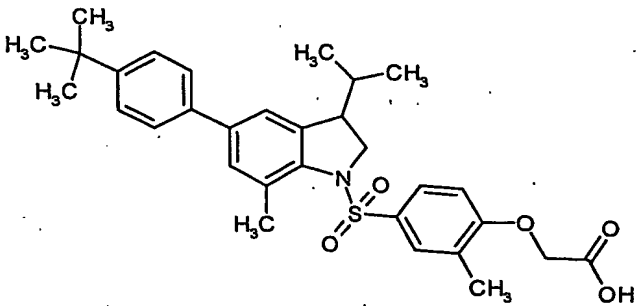
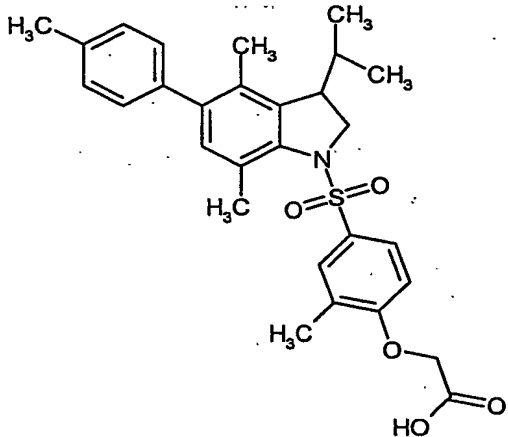
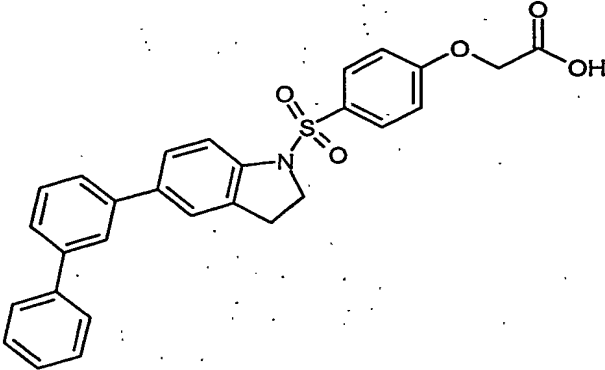
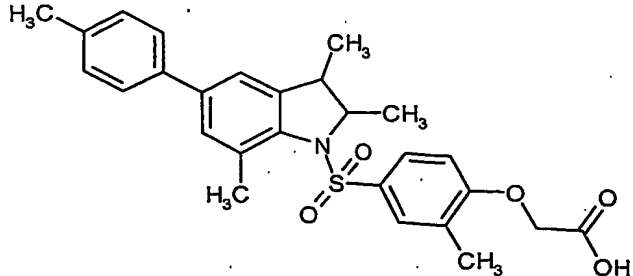
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 69                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 4,84                           | E                | 496                                  |
| 70                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 4,99                           | E                | 484                                  |
| 71                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 4,88                           | E                | 496                                  |
| 72                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 5,66                           | E                | 522                                  |

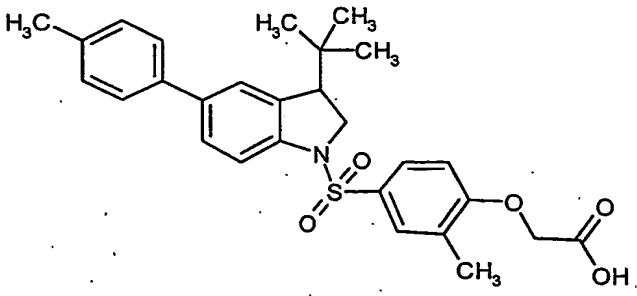
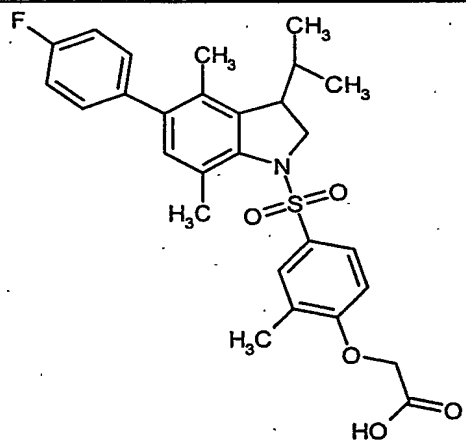
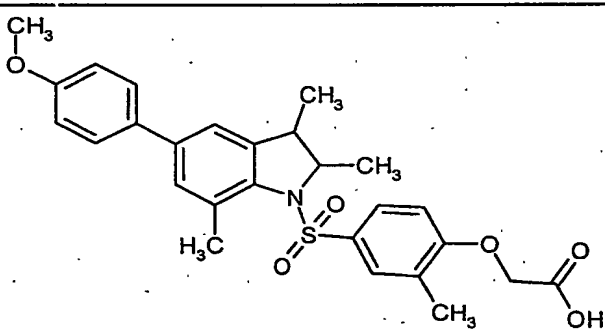
| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 73                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 5,03                           | E                | 502                                  |
| 74                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,72                           | E                | 588                                  |
| 75                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,79                           | E                | 604                                  |
| 76                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,38                           | E                | 550                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 77                    | analog<br>Beispiel<br>5 |    | 5,44                           | E                | 538                                  |
| 78                    | analog<br>Beispiel<br>5 |   | 5,32                           | E                | 550                                  |
| 79                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 5,69                           | E                | 534                                  |
| 80                    | analog<br>Beispiel<br>5 |  | 3,27                           | B                | 590                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|----------|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 81                    | analog<br>Beispiel<br>5 |          | 3,25                           | B                | 532                                  |
| 82                    | analog<br>Beispiel<br>5 |          | 3,24                           | B                | 574                                  |
| 83                    | analog<br>Beispiel<br>5 |          | 3,05                           | B                | 536                                  |
| 84                    | analog<br>Beispiel<br>5 |          | 3,22                           | B                | 520                                  |
| 85                    | analog<br>Beispiel<br>5 |          | 3,05                           | B                | 536                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|----------|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 86                    | analog<br>Beispiel<br>1 |          | 5,5                            | E                | 562                                  |
| 87                    | analog<br>Beispiel<br>1 |          | 4,16                           | E                | 507                                  |
| 88                    | analog<br>Beispiel<br>1 |          | 5,55                           | D                | 508                                  |
| 89                    | analog<br>Beispiel<br>1 |          | 5,4                            | E                | 548                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 90                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 3,43                           | B                | 536                                  |
| 91                    | analog<br>Beispiel<br>1 |   | 5,4                            | E                | 508                                  |
| 92                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 4,95                           | C                | 485                                  |
| 93                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 5,2                            | C                | 480                                  |

| Bei-<br>spiel-<br>Nr. | Synthese-<br>Methode    | Struktur   | LC-MS:<br>R <sub>t</sub> [min] | LC-MS<br>Methode | MG<br>gefunden<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----------------------|-------------------------|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 94                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 5,4                            | E                | 494                                  |
| 95                    | analog<br>Beispiel<br>1 |    | 5,3                            | E                | 512                                  |
| 96                    | analog<br>Beispiel<br>1 |  | 4,92                           | C                | 496                                  |



**Beispiel A****Zellulärer Transaktivierungs-Assay:****Testprinzip:**

- 5 Ein zellulärer Assay wird eingesetzt zur Identifizierung von Aktivatoren des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors delta (PPAR-delta).

Da Säugetierzellen verschiedene endogene nukleäre Rezeptoren enthalten, die eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse komplizieren könnten, wird ein etabliertes  
10 Chimärensistem eingesetzt, in dem die Liganden-Bindungsdomäne des humanen PPAR $\delta$ -Rezeptors an die DNA-Bindungsdomäne des Hefe-Transkriptionsfaktors GAL4 fusioniert wird. Die so entstehende GAL4-PPAR $\delta$ -Chimäre wird in CHO-Zellen mit einem Reporterkonstrukt co-transfiziert und stabil exprimiert.

15 **Klonierung:**

Das GAL4-PPAR $\delta$ -Expressions-Konstrukt enthält die Ligandenbindungsdomäne von PPAR $\delta$  (Aminosäuren 414-1326), welche PCR-amplifiziert wird und in den Vektor pcDNA3.1 hineinkloniert wird. Dieser Vektor enthält bereits die GAL4-DNA-Bindungsdomäne (Aminosäuren 1-147) des Vektors pFC2-dbd (Stratagene). Das  
20 Reporterkonstrukt, welches fünf Kopien der GAL4-Bindestelle, vorgeschaltet vor einem Thymidinkinasepromoter enthält, führt zur Expression der Firefly-Luciferase (*Photinus pyralis*) nach Aktivierung und Bindung von GAL4-PPAR $\delta$ .

**Transaktivierungs-Assay (Luciferase-Reporter):**

- 25 CHO (chinese hamster ovary)-Zellen werden in CHO-A-SFM-Medium (GIBCO), supplementiert mit 2.5% fötalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin (GIBCO), mit einer Zelldichte von  $2 \times 10^3$  Zellen pro well in einer 384 well-Platte (Greiner) ausgesät. Nach Kultivierung über 48 h bei 37°C werden die Zellen stimuliert. Dazu werden die zu prüfenden Substanzen in oben genanntem Medium  
30 aufgenommen und zu den Zellen dazu gegeben. Nach einer Stimulationszeit von 24 Stunden wird die Luciferaseaktivität mit Hilfe einer Videokamera gemessen. Die

gemessenen relativen Lichteinheiten ergeben in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration eine sigmoide Stimulationskurve. Die Berechnung der  $EC_{50}$ -Werte erfolgt mit Hilfe des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 3.02).

- 5 Die Ausführungsbeispiele 1-96 zeigen in diesem Test  $EC_{50}$ -Werte in einem Bereich von 1 bis 200 nM.

**Beispiel B**

**Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die das HDL-Cholesterin (HDL-C) im Serum von transgenen Mäusen, die mit dem humanen ApoA1-Gen (hApoA1) transfiziert sind, erhöhen bzw. das metabolische Syndrom von adipösen ob,ob-Mäusen beeinflussen und deren Blutglucosekonzentration senken:**

Die Substanzen, die auf ihre HDL-C erhöhende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen transgenen hApoA1-Mäusen oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn randomisiert Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel  $n = 7-10$ , zugeordnet. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zweck werden die Testsubstanzen in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Ethanol + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 1+1+8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0.9%) im Verhältnis 2+8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung von ApoA1, Serumcholesterin, HDL-C und Serumtriglyceriden (TG) Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, d.h. am 8. Tag nach Behandlungsbeginn, wird jedem Tier zur Bestimmung der gleichen Parameter erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert, und nach Gewinnung des Serums werden Cholesterin und TG photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5060 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Zur Bestimmung des HDL-C wird die nicht-HDL-C-Fraktion mit 20% PEG 8000 in 0.2 M Glycinpuffer pH 10 gefällt. Aus dem Überstand wird das Cholesterin in einer 96er-Lochplatte mit handelsüblichem Reagenz (Ecoline 25, Merck, Darmstadt) UV-photometrisch bestimmt (BIO-TEK Instruments, USA).

Das humane Maus-ApoA1 wird mit einer Sandwich-ELISA-Methode unter Verwendung eines polyklonalen antihuman-ApoA1- und eines monoklonalen antihuman-ApoA1-Antikörpers (Biodesign International, USA) bestimmt. Die Quantifizierung erfolgt UV-photometrisch (BIO-TEK Instruments, USA) mit Peroxidase-gekoppelten anti-Maus-IGG-Antikörper (KPL, USA) und Peroxidase-substrat (KPL, USA).

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die HDL-C - Konzentration wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller HDL-C-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

Substanzen, die das HDL-C der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 15% erhöhen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Um Substanzen auf ihre Beeinflussung eines metabolischen Syndroms prüfen zu können, werden Tiere mit einer Insulinresistenz und erhöhten Blutglucosespiegeln verwendet. Dazu werden C57Bl/6J Lep <sup>ob</sup> - Mäuse nach dem gleichen Protokoll behandelt wie die transgenen ApoA1-Mäuse. Die Serumlipide werden wie oben beschrieben bestimmt. Zusätzlich wird bei diesen Tieren Serumglucose als Parameter

für die Blutglucose bestimmt. Die Serumglucose wird enzymatisch an einem EPOS Analyzer 5060 (s. oben) mit handelsüblichen Enzymtests (Boehringer Mannheim) bestimmt.

- 5 Eine Blutglucose-senkende Wirkung der Testsubstanzen wird durch Subtraktion des Messwertes der 1. Blutentnahme eines Tieres (Vorwert) von dem Messwert der 2. Blutentnahme des gleichen Tieres (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Serumglucose-Werte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

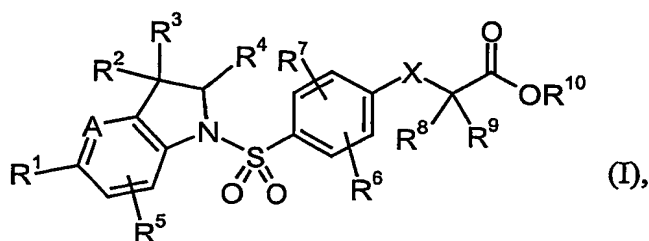
10

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 15 Substanzen, die die Serumglucosekonzentration der behandelten Tiere, verglichen mit der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) um mindestens 10% senken, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

**Patentansprüche**

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

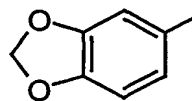
A für die Gruppe C-R<sup>11</sup> oder für N steht,

worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,X für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acylamino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino und 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein können,

oder für eine Gruppe der Formel



steht,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

$R^4$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^5$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^6$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder Halogen steht,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen,

und

$R^{10}$  für Wasserstoff oder für eine hydrolysierbare Gruppe steht, die zur entsprechenden Carbonsäure abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

A für die Gruppe C-R<sup>11</sup> oder für N steht,

5 worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

X für O oder S steht,

10

R<sup>1</sup> für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenoxy, Benzoyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Vinyl, Phenyl, Benzyl, Methylthio, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Amino, Acetylamino, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino substituiert sein können,

15

20 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen, spiro-verknüpften Cycloalkyl-Ring bilden,

25 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R<sup>6</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

30



R<sup>7</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen,

und

R<sup>10</sup> für Wasserstoff steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in welcher

A für CH oder N steht,

X für O steht,

R<sup>1</sup> für Phenyl oder für Pyridyl steht, die ihrerseits jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Methyl, tert.-Butyl, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methylthio, Amino und Dimethylamino substituiert sein können,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>3</sup> für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

$R^4$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^5$  für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

5  $R^6$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^7$  für Methyl steht,

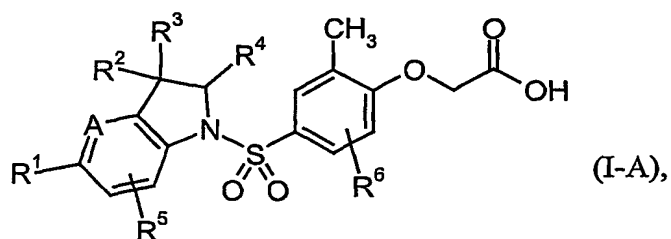
$R^8$  und  $R^9$  jeweils für Wasserstoff stehen,

10

und

$R^{10}$  für Wasserstoff steht.

15 4. Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher

20  $R^2$  für Wasserstoff steht,

$R^3$  für Methyl, Isopropyl oder tert.-Butyl steht,

oder

25

$R^2$  und  $R^3$  beide für Methyl stehen oder gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen spiro-verknüpften Cyclohexan-Ring bilden,

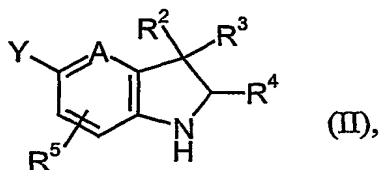
5 und

A,  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebenen Bedeutungen haben.

10 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-A) wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

15

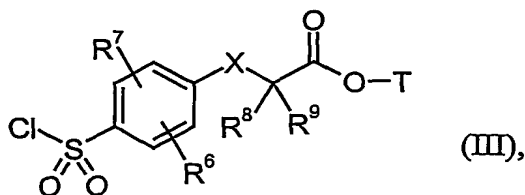


in welcher A,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

20

Y für Chlor oder Brom steht,

zunächst mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

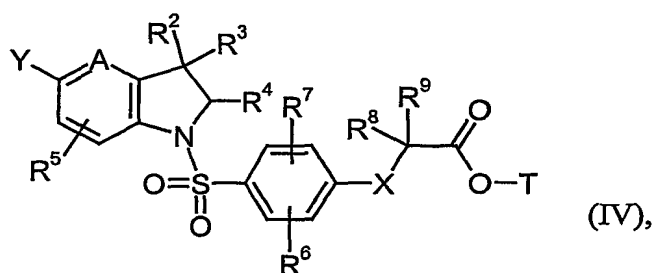


25

in welcher X, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

5 T für Benzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

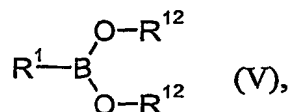
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base in Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10

in welcher A, T, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

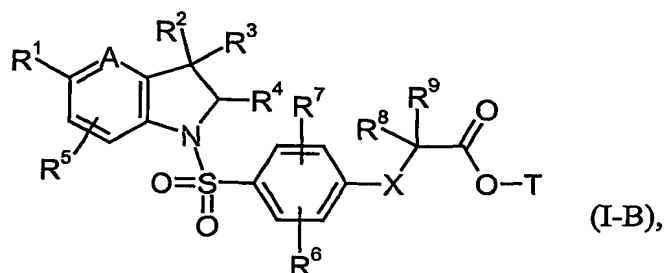
15 überführt, diese dann in einer Kupplungsreaktion mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)



20 in welcher R<sup>1</sup> die in Anspruch angegebene Bedeutung hat und

R<sup>12</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht oder beide Reste zusammen eine CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Brücke bilden,

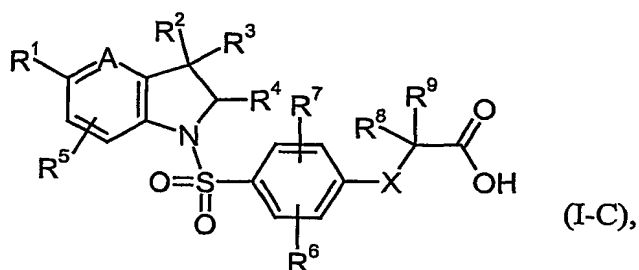
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators und einer Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I-B)



5 in welcher A, T, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 die Verbindungen (I-B) dann mit Säuren oder Basen oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu den entsprechenden Carbonsäuren der allgemeinen Formel (I-C)



15 in welcher A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und gegebenenfalls die Carbonsäuren (I-C) nach bekannten  
20 Methoden zur Veresterung weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) modifiziert.

6. Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
- 5 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 bzw. 5 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und Behandlung von Stroke, Arteriosklerose, koronaren Herzkrankheiten und Dyslipidämie, zur Myokardinfarkt-Prophylaxe sowie zur Behandlung von Restenose nach Koronarangioplastie oder Stenting.
- 25 11. Verfahren zu Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I) bzw. (I-A), wie in Anspruch 1 und 5 definiert, auf Lebewesen einwirken lässt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC 03/06896

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/96 C07D209/10 C07D209/12 A61P3/06 A61K31/404

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | EP 0 636 608 A (SANOFI SA)<br>1 February 1995 (1995-02-01)<br>cited in the application<br>claims; examples<br>----                             | 1-11                  |
| A          | WO 98 25901 A (SERRADEIL LE GAL CLAUDINE<br>;FOULON LOIC (FR); SANOFI SA (FR); VALET)<br>18 June 1998 (1998-06-18)<br>claims; examples<br>---- | 1-11                  |
| A          | EP 0 769 498 A (ONO PHARMACEUTICAL CO)<br>23 April 1997 (1997-04-23)<br>claims; examples<br>----   | 1-11                  |
| P,A        | EP 1 310 494 A (NIPPON CHEMIPHAR CO)<br>14 May 2003 (2003-05-14)<br>claims; examples<br>-----  | 1-11                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2003

Date of mailing of the international search report

08/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/06896

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Although Claims 6, 8 and 11 relate to a method for treatment  
of the human or animal body, the search was carried out and  
was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such  
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all  
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment  
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report  
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is  
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PC 03/06896

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0636608                                | A | 01-02-1995          | FR 2708605 A1              | 10-02-1995          |
|   |   |                     | AU 684791 B2               | 08-01-1998          |
|   |   |                     | AU 6878994 A               | 09-02-1995          |
|   |   |                     | CA 2129215 A1              | 31-01-1995          |
|   |   |                     | CN 1107467 A               | 30-08-1995          |
|   |   |                     | EP 0636608 A1              | 01-02-1995          |
|   |   |                     | FI 943570 A                | 31-01-1995          |
|   |   |                     | HU 70408 A2                | 30-10-1995          |
|   |   |                     | IL 110482 A                | 11-04-1999          |
|   |   |                     | JP 7247269 A               | 26-09-1995          |
|   |   |                     | NO 942834 A                | 31-01-1995          |
|   |   |                     | NZ 264122 A                | 26-07-1996          |
|   |   |                     | RU 2141476 C1              | 20-11-1999          |
|   |   |                     | US 5849780 A               | 15-12-1998          |
|   |   |                     | US 5686624 A               | 11-11-1997          |
|   |   |                     | US 5663431 A               | 02-09-1997          |
|   |   |                     | US 5728723 A               | 17-03-1998          |
|   |   |                     | US 5726322 A               | 10-03-1998          |
|   |   |                     | ZA 9405656 A               | 09-03-1995          |
| WO 9825901                                | A | 18-06-1998          | FR 2757157 A1              | 19-06-1998          |
|   |   |                     | AU 5488498 A               | 03-07-1998          |
|   |   |                     | BR 9713925 A               | 21-03-2000          |
|   |   |                     | EP 0950047 A1              | 20-10-1999          |
|   |   |                     | WO 9825901 A1              | 18-06-1998          |
|   |   |                     | JP 3330958 B2              | 07-10-2002          |
|   |   |                     | JP 2000509723 T            | 02-08-2000          |
|   |   |                     | NO 992878 A                | 10-08-1999          |
|   |   |                     | US 6090818 A               | 18-07-2000          |
| EP 0769498                                | A | 23-04-1997          | JP 9165365 A               | 24-06-1997          |
|   |   |                     | AU 714025 B2               | 16-12-1999          |
|   |   |                     | AU 6583796 A               | 10-04-1997          |
|   |   |                     | CA 2186665 A1              | 28-03-1997          |
|   |   |                     | EP 0769498 A1              | 23-04-1997          |
|   |   |                     | HU 9602635 A2              | 28-11-1997          |
|   |   |                     | JP 10251218 A              | 22-09-1998          |
|   |   |                     | JP 2881688 B2              | 12-04-1999          |
|   |   |                     | JP 9278742 A               | 28-10-1997          |
|   |   |                     | KR 266467 B1               | 02-10-2000          |
|   |   |                     | NO 964045 A                | 01-04-1997          |
|   |   |                     | US 5998410 A               | 07-12-1999          |
|   |   |                     | US 5795890 A               | 18-08-1998          |
|   |   |                     | ZA 9608069 A               | 20-05-1997          |
| EP 1310494                                | A | 14-05-2003          | AU 7772301 A               | 25-02-2002          |
|   |   |                     | EP 1310494 A1              | 14-05-2003          |
|   |   |                     | WO 0214291 A1              | 21-02-2002          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PC 03/06896

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/96 C07D209/10 C07D209/12 A61P3/06 A61K31/404

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | EP 0 636 608 A (SANOFI SA)<br>1. Februar 1995 (1995-02-01)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche; Beispiele                              | 1-11               |
| A          | WO 98 25901 A (SERRADEIL LE GAL CLAUDINE<br>;FOULON LOIC (FR); SANOFI SA (FR); VALET)<br>18. Juni 1998 (1998-06-18)<br>Ansprüche; Beispiele | 1-11               |
| A          | EP 0 769 498 A (ONO PHARMACEUTICAL CO)<br>23. April 1997 (1997-04-23)<br>Ansprüche; Beispiele   | 1-11               |
| P,A        | EP 1 310 494 A (NIPPON CHEMIPHAR CO)<br>14. Mai 2003 (2003-05-14)<br>Ansprüche; Beispiele   | 1-11               |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 6, 8 und 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/JP 03/06896

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0636608   | A | 01-02-1995                    | FR 2708605 A1                     | 10-02-1995                    |
|  |   |                               | AU 684791 B2                      | 08-01-1998                    |
|  |   |                               | AU 6878994 A                      | 09-02-1995                    |
|  |   |                               | CA 2129215 A1                     | 31-01-1995                    |
|  |   |                               | CN 1107467 A                      | 30-08-1995                    |
|  |   |                               | EP 0636608 A1                     | 01-02-1995                    |
|  |   |                               | FI 943570 A                       | 31-01-1995                    |
|  |   |                               | HU 70408 A2                       | 30-10-1995                    |
|  |   |                               | IL 110482 A                       | 11-04-1999                    |
|  |   |                               | JP 7247269 A                      | 26-09-1995                    |
|  |   |                               | NO 942834 A                       | 31-01-1995                    |
|  |   |                               | NZ 264122 A                       | 26-07-1996                    |
|  |   |                               | RU 2141476 C1                     | 20-11-1999                    |
|  |   |                               | US 5849780 A                      | 15-12-1998                    |
|  |   |                               | US 5686624 A                      | 11-11-1997                    |
|  |   |                               | US 5663431 A                      | 02-09-1997                    |
|  |   |                               | US 5728723 A                      | 17-03-1998                    |
|  |   |                               | US 5726322 A                      | 10-03-1998                    |
|  |   |                               | ZA 9405656 A                      | 09-03-1995                    |
| WO 9825901   | A | 18-06-1998                    | FR 2757157 A1                     | 19-06-1998                    |
|  |   |                               | AU 5488498 A                      | 03-07-1998                    |
|  |   |                               | BR 9713925 A                      | 21-03-2000                    |
|  |   |                               | EP 0950047 A1                     | 20-10-1999                    |
|  |   |                               | WO 9825901 A1                     | 18-06-1998                    |
|  |   |                               | JP 3330958 B2                     | 07-10-2002                    |
|  |   |                               | JP 2000509723 T                   | 02-08-2000                    |
|  |   |                               | NO 992878 A                       | 10-08-1999                    |
|  |   |                               | US 6090818 A                      | 18-07-2000                    |
| EP 0769498   | A | 23-04-1997                    | JP 9165365 A                      | 24-06-1997                    |
|  |   |                               | AU 714025 B2                      | 16-12-1999                    |
|  |   |                               | AU 6583796 A                      | 10-04-1997                    |
|  |   |                               | CA 2186665 A1                     | 28-03-1997                    |
|  |   |                               | EP 0769498 A1                     | 23-04-1997                    |
|  |   |                               | HU 9602635 A2                     | 28-11-1997                    |
|  |   |                               | JP 10251218 A                     | 22-09-1998                    |
|  |   |                               | JP 2881688 B2                     | 12-04-1999                    |
|  |   |                               | JP 9278742 A                      | 28-10-1997                    |
|  |   |                               | KR 266467 B1                      | 02-10-2000                    |
|  |   |                               | NO 964045 A                       | 01-04-1997                    |
|  |   |                               | US 5998410 A                      | 07-12-1999                    |
|  |   |                               | US 5795890 A                      | 18-08-1998                    |
|  |   |                               | ZA 9608069 A                      | 20-05-1997                    |
| EP 1310494   | A | 14-05-2003                    | AU 7772301 A                      | 25-02-2002                    |
|  |   |                               | EP 1310494 A1                     | 14-05-2003                    |
|  |   |                               | WO 0214291 A1                     | 21-02-2002                    |